KİMYA ALANINDA GÜNCEL KONULAR VE AKADEMİK DEĞERLENDİRMELER

Editör: Dr.Öğr.Üyesi Sezer GÖYCINCIK

yaz
yayınları

Kimya Alanında
Güncel Konular ve Akademik Değerlendirmeler

Editör

Dr.Öğr.Üyesi Sezer GÖYCINCIK

yaz
yayınları

2026

yaz
yayınları

Kimya Alanında Güncel Konular ve Akademik Değerlendirmeler

Editör: Dr.Öğr.Üyesi Sezer GÖYCINCIK

© YAZ Yayınları

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

E_ISBN 978-625-8926-70-5

Ekim 2026 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar/AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

İÇİNDEKİLER

Antioksidan Aktivitenin Belirlenmesinde Kullanılan Çeşitli Analitik Yöntemler.....1
Sezer GÖYCINCIK

Karboksilat ve N-Donör Ligandlar İçeren Geçiş Metal Koordinasyon Polimerleri ve Sentez Yöntemleri 15
Sinem YURTCAN

Klinik Beslenmede Glukoz ve Metabolit İzleminde Biyosensörler 34
Dursun Yaşar BAYRAMLI

Spektroskopik ve Kromatografik Sinyallerde Ön İşleme Yöntemleri.....62
Fatih Mehmet AVCU

Effect of Column Polarity on Resolution in GC-MS Analysis of Volatile Compounds: Cinnamon and Rosemary Samples.....79
Muhammed GÜNGÖREN

Nadir Toprak Elementi Katkılı Nanomalzemelerin Fotofiziksel ve Yapısal Mühendisliği: Yukarı Dönüşümlü Lüminesansın Rasyonel Tasarımı 94
Hakan ŞAHAL

Oksidatif Stres ve Antioksidan Savunma Mekanizmaları.....130
Elif APAYDIN

Kozmetik Bilimi ve Endüstrisinde Dijitalleşme: Yapay Zekâdan Kişiselleştirilmiş Kozmetiğe Dijital Dönüşüm.....145
Zuhal EMİRE

Kozmetik Aktiflerin Hücre Dışı Biyokimyasal Değerlendirilmesi: Spektrofotometrik Antioksidan ve Enzim İnhibisyon Yöntemleri.....171
Zuhal EMİRE

Metal Katalizli Siklik Karbonat Oluşumu 195
Emine Özge KARACA , Nevin GÜRBÜZ, İsmail ÖZDEMİR

Doğal Ürün Araştırmalarında Metabolomik Yaklaşımlar ve Analitik Teknikler.....227
Adem DEMİR

Electrochemical Methods in Sensor Technologies.....253
Songül ŞEN GÜRSOY

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."

ANTİOKSİDAN AKTİVİTENİN BELİRLENMESİNDE KULLANILAN ÇEŞİTLİ ANALİTİK YÖNTEMLER

Sezer GÖYCINCIK[1]

1. GİRİŞ

Antioksidan aktiviteyi ölçmek için kullanılan çeşitli teknikler ve aletler son yıllarda önemli ölçüde ilerleme kaydetmiştir. Bu yöntemler ticari antioksidanların, gıdaların, tıbbi ürünlerin, ilaçların ve biyolojik örneklerin antioksidan özelliklerini ve kapasitelerini ölçmek ve araştırmak için geliştirilmiştir. Antioksidan kapasitesi kavramı başlangıçta kimya alanında ortaya çıkmış ve daha sonra biyoloji, tıp, epidemiyoloji ve beslenme gibi alanlara uygulanmıştır (Floegel , Kim , Chung , Koo & Chun , 2011). Son yıllarda, oksijen serbest radikallerinin kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif bozukluklar, yaşlanma ve kanserin ilerlemesindeki rolü nedeniyle gıdaların antioksidan aktivitesini incelemeye yönelik artan bir ilgi olmuştur (Garcia-Parrilla, 2008). Bu amaçla gıda ürünlerinin toplam antioksidan kapasitesini belirlemek için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir (Perez-Jimenez & Saura-Calixto, 2005). Öte yandan, antioksidan aktivitenin değerlendirilmesi için güvenilir yöntemlerin gerekli olduğu bildirilmiştir (Magalhaes, Segundo, Reis & Lima, 2008).

Antioksidan aktivite tek bir yönteme göre araştırılmamalıdır. İlgili örneklerin antioksidan aktivitelerini

[1] Dr. Öğr. Üyesi, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Altınözü Tarım Bilimleri MYO, Kimya ve Kimyasal İşleme Teknolojileri Bölümü, ORCID: 0000-0002-9128-949X.

değerlendirmek için birden fazla in vitro antioksidan tayin yöntemi uygulanmalıdır (Alam, Bristi & Rafiquzzaman, 2013). Antioksidan analiz yöntemleri arasında çeşitli farklılıklar olabilmektedir. Sonuç olarak, bir yöntemi diğeriyle karşılaştırmak zor olabilir. Araştırmacılar, araştırmaları için en uygun olanı seçmeden önce analiz yöntemlerini eleştirel olarak değerlendirmelidir (Askin vd., 2018).

2. ANTİOKSİDAN ANALİZ YÖNTEMLERİ

2.1. Folin-Ciocalteau Yöntemi

Folin-Ciocalteu yöntemi, toplam fenolik içeriği belirlemeyi amaçlayan iyi bilinen bir yöntemdir. Bu yöntem bitkisel gıdalarda ve biyolojik örneklerde toplam polifenolik içeriği ölçmek için klinik çalışmalarda yaygın olarak kullanılmıştır. Başlangıçta proteinleri analiz etmek için tasarlanan yöntem daha sonra şarapta bulunan fenolik bileşenleri analiz etmek için benimsenmiş ve ardından gıda ile bitki ekstraktlarının antioksidan değerlendirmesi için temel olarak kullanılan bir teknik haline gelmiştir (Singleton, Orthofer & Lamuela-Raventos, 1999).

Şu anda Folin-Ciocalteu testi çeşitli önemli ticari kuruluşlar tarafından temin edilebilmektedir. Bu nedenle bu yöntem, bitki kaynaklı ekstraktlardaki, (Blainski, Lopes & De Mello, 2013) gıda ve içeceklerdeki (Apak, Çapanoğlu & Shahidi, 2018) polifenolleri ölçmek için yaygın olarak kullanılmaktadır.

Folin-Ciocalteu yöntemi, Folin-Ciocalteu reaktifinin alkali halde fenolik bileşiklerle indirgenmesine dayanır. Folin-Ciocalteu reaktifinin tam kimyasal yapısı açıkça tanımlanmamıştır ancak fosfomolibdik/fosfotungstik asitlerin bir kompleksini içerdiği düşünülmektedir; bu kompleks, 765 nm'de maksimum absorpsiyona sahip mavi bir kromofor elde etmek için

indirgenir (Magalhaes, Segundo, Reis & Lima, 2008). Kompleksteki merkezi molibden iyonu (Mo^{6+}) fenolik antioksidan tarafından sunulan bir elektronu kabul ederek Mo^{5+}'e indirgenir (Barrows & Jameson, 1985).

Folin-Ciocalteu testi elektron transferi tabanlı bir testtir ve fenolik antioksidanların indirgeyici gücüyle ilişkilidir. Gallik asit yaygın olarak kullanılan referans standarttır ve toplam fenolik içerik sonuçları genellikle gallik asit eşdeğeri olarak ifade edilir. Bununla birlikte, toplam fenolik içerik sonuçları bazen standardizasyon gerektiren kateşin, kafeik asit, klorojenik asit veya ferulik asit eşdeğeri olarak da ifade edilir (Karadag, Ozcelik & Saner, 2009).

Toplam fenolik içerik ölçümü için Folin-Ciocalteu yöntemi basitlik, tekrarlanabilirlik ve sağlamlık dahil olmak üzere birçok avantaja sahiptir. Ancak bazı dezavantajları da vardır. Öncelikle yöntem pH, sıcaklık ve reaksiyon süresine duyarlıdır. Bu nedenle tutarlı ve güvenilir sonuçlar için reaksiyon şartlarının doğru bir şekilde seçilmesi gereklidir. İkincisi, toplam fenolik içeriğin fazla bulunması, Folin-Ciocalteu reaktifini indirgerken sistemde bulunan fenolik olmayan indirgeyici maddelerin katkısı nedeniyle Folin-Ciocalteu yöntemi için önemli bir endişe kaynağıdır (Blasco, Rogerio, Gonzalez & Escarpa, 2005). Bu tür kirleticilere örnek olarak indirgeyici şekerler ve bazı aminoasitler verilebilir. Bu nedenle, toplam fenolik içerik ölçümlerinin sonuçları, HPLC yöntemiyle elde edilenlerle karşılaştırıldığında biraz fazla bulunabilir. Ayrıca yöntem sulu sistemlerde gerçekleştirilir ve lipofilik fenoller için uygulaması çözücü sisteminde değişiklikler uygulandığı durumlar dışında sınırlıdır.

2.2. DPPH Yöntemi

DPPH analizinin geliştirilmesi XX yüzyıla kadar uzanmaktadır (Blois, 1958). O zamandan beri bu yöntem

kararlılığını ve tekrarlanabilirliğini iyileştirmeyi amaçlayan çeşitli değişikliklere uğramıştır. İşlemde kullanılan metanol gibi çözücüler hidrojen atomu salınımını etkileyerek reaksiyon mekanizmasını kontrol edebilir ve genellikle hidrojen atom transferinden daha çok elektron transferini destekleyebilir (Schaich, Tian & Xie, 2015).

DPPH yöntemi α-difenil-β-pikrilhidrazil radikalinin antioksidanlar tarafından indirgenmesini ölçer. Bu radikal çözelti spektrofotometrik ölçümlerde referans görevi gören koyu mor bir renge sahiptir (De Menezes, Frescura, Duarte, Villetti & Da Rosa, 2021; Göycıncık & Dolap, 2025). İndirgenme üzerine, renk yoğunluğu azalır. Sonuç olarak, absorbans ile antioksidan konsantrasyonu arasında ters bir ilişki gözlemlenir. Renk gideriminin derecesi reaksiyon sırasında aktarılan elektron sayısıyla stokiyometrik olarak ilişkilidir ve DPPH çözeltisinin absorbansı, Lambert-Beer yasasına uygun olarak 0,8 ± 0,02'yi geçmemelidir.

Nispeten kararlı serbest radikaller içermesine rağmen, hem stok hem de çalışma DPPH çözeltilerinin absorbansı, -70 °C'de saklandığında bile sabit değildir. Bu nedenle, güvenilir sonuçlar elde etmek için her analizden önce yeni bir çalışma çözeltisi hazırlanmalıdır. Bu durum numune analizi için kullanılan aynı çalışma çözeltisine dayalı olması gereken doğru bir kalibrasyon eğrisi oluşturmak için gereklidir (De Menezes, Frescura, Duarte, Villetti & Da Rosa, 2021). Tüm çözeltiler karanlıkta saklanarak ve analiz sırasında kahverengi şişeler veya tüpler kullanılarak ışıktan korunmalıdır çünkü DPPH radikali ışığa karşı oldukça hassastır ve bu koşullar altında kararsızdır Floegel, Kim, Chung, Koo, & Chun, 2011). Bugüne kadar DPPH çözeltisinin uzun vadeli stabilitesini sağlayacak optimum saklama koşulları belirlenmemiştir (Mota, Almeida, Freitas, Stockler-Pinto & Guimarães, 2023).

DPPH analizinin önemli bir sınırlaması, standartlaştırılmış bir ölçüm biriminin olmamasıdır. Sonuçlar genellikle Trolox eşdeğeri olarak antioksidan aktivitesinin yüzdesi veya IC_{50} (yarı maksimum inhibitör konsantrasyonu) olarak rapor edilir (De Menezes, Frescura, Duarte, Villetti & Da Rosa, 2021). Bu varyasyonlar, farklı çalışmalar arasında sonuçların karşılaştırılmasını zorlaştırır. Dahası, sonuçların antioksidan aktivitesinin yüzdesi olarak ifade edilmesi, sonucu önemli ölçüde etkileyen DPPH çözeltisinin başlangıç konsantrasyonunu hesaba katmaz. DPPH radikali ayrıca pH'a duyarlıdır ve tekrarlanabilir sonuçlar için optimum aralık 5,0 ile 6,5 arasındadır (Zheng, Lin, Su, Zhao, & Zhao, 2015). Başka bir sınırlama ise DPPH'nin yapay ve fizyolojik olmayan bir radikal olmasıdır, bu nedenle geçirdiği reaksiyonlar, antioksidanların biyolojik etkilerini gösterdiği insan vücudunda meydana gelenleri yansıtmaz (Rumpf, Burger & Schulze, 2023). Ayrıca DPPH'nin düşük çalışma pH'ı (~5) ve doğal olarak oluşan reaktif serbest radikallere yapısal olarak benzememesi nedeniyle biyolojik önemi sınırlıdır (Mota, Almeida, Freitas, Stockler-Pinto & Guimarães, 2023).

2.3. FRAP Yöntemi

FRAP yöntemi, asidik ortamlarda antioksidanların etkisiyle Fe^{3+} kompleksinin yoğun mavi) Fe^{2+} kompleksine indirgenmesi sırasında absorbansın (yaklaşık 720 nm dalga boyunda) ölçülmesine dayanır.

Bu yöntem 25 mL asetat tamponu, 2,5 mL $FeCl_3 \cdot H_2O$ (20 mM) ve 2,5 mL 10 mM TPTZ (tripiridiltriazin) içeren 40 mM HCl'den oluşan taze hazırlanmış 300 µL FRAP reaktifinin, boş bir reaktif ile 37 °C'de 30 dakika inkübe edilmesini ve ardından 593 nm'de absorbans ölçümünün yapılmasını içerir. Daha sonra, reaksiyon karışımına 10 µL test örneği ve 30 µL su eklenir ve absorbans okumaları 0,5 saniye sonra ve ardından 4 dakika

boyunca her 15 saniyede bir alınır (Nwachukwu, Sarteshnizi, Udenigwe & Aluko, 2021; Benzie & Strain, 1996.). Bu analiz, sebzeler, tahıllar, meyveler, baklagiller ve uçucu yağlar gibi gıdaların antioksidan kapasitesini değerlendirmek için çeşitli çalışmalarda yaygın olarak kullanılmıştır (Nwachukwu, Sarteshnizi, Udenigwe & Aluko, 2021).

Fe^{3+}-TPTZ (ferrik 2,4,6-tripiridil-s-triazin) kompleksi bir antioksidan bileşikle reaksiyona girdiğinde tek bir elektron ferrik iyona aktarılır ve bu da onu Fe^{2+}-TPTZ (ferröz tripiridiltriazin) formuna indirger (Christodoulou vd., 2022).

Bu yöntemin başlıca avantajları basitlik, düşük maliyet, hız ve iyi tekrarlanabilirliktir. Ancak sınırlamaları arasında fizyolojik pH'da çalışmamaları ve tüm potansiyel antioksidan aktiviteye sahip grupları tespit edememeleri yer almaktadır.

2.4. CUPRAC Yöntemi

CUPRAC, serbest radikallerin tamamen temizlenmesini, yani bir bileşiğin toplam antioksidan kapasitesini belirlemek için yaygın ve popüler olarak kullanılan elektron transferi tabanlı bir yöntemdir. Bu yöntem, antioksidan ile serbest radikaller arasındaki basit redoks reaksiyonuna dayanır; burada antioksidan aktivite, Cu^{2+} iyonlarının antioksidanlar tarafından Cu^{1+} iyonlarına indirgenmesiyle ölçülebilir (Badarinath vd., 2010; Resat, Kubilay, Mustafa & Esin, 2008).

Elektron transfer mekanizmasına dayalı yeni in vitro antioksidan yöntemi, bakır iyon indirgeyici antioksidan kapasitesi olarak adlandırılmış ve kısaca CUPRAC yöntemi olarak anılmıştır. CUPRAC yöntemi, gıdalarda, bitkilerde, insan serumunda, biyolojik örneklerde, diyet polifenollerinde, C ve E vitaminlerinde vb. antioksidan kapasite ölçümlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu yöntem basit, güvenilir, çok yönlü ve düşük maliyetlidir. Antioksidan kapasitesi diğer yöntemlerle karşılaştırılmış ve avantajlı olduğu bulunmuştur. CUPRAC

yöntemleri, yüksek hızları ve hassasiyetleri nedeniyle popülerdir ve ayrıca kapsamlı bir şekilde doğrulanmıştır ve numunenin indirgeyici kapasitesi hakkında yararlı bilgiler sağlar.

Neoküproin, bakırın spektroskopik olarak belirlenmesinde kullanılan aromatik heterosiklik bir bileşiktir. Metillenmiş bir fenantrolin türevi olan neoküproin, $CuCl_2$'den gelen bakırla şelat oluşturarak kromojenik bir redoks reaktifi olan bis(neoküproin)-bakır(II) klorür oluşturur; bu da CUPRAC antioksidan kapasite testleri için yeni bir reaktiftir. Bu test, Cu(II)-neoküproin kompleksinin yüksek oranda renkli Cu(I)-neoküproin kompleksine indirgenmesine dayanır ve bu kompleksin absorbansı 450 nm dalga boyunda ölçülür (Apak, Güçlü, Ozyürek, Bektas & Bener, 2008).

Bu yöntem, antioksidan çözeltisinin sulu $CuCl_2$, alkollü neokuproin ve pH 7 amonyum asetat tamponu ile karıştırılmasını ve 30 dakika sonra oluşan absorbansın 450 nm'de ölçülmesini içerir (Göycıncık & Danahaliloğlu, 2023).

Serum, plazma antioksidanları gibi biyolojik sıvıların antioksidan aktivitesi, CUPRAC yöntemi kullanılarak gerçekleştirilebilir. Bu yöntem biyolojik sıvılarda bulunan enzimatik olmayan antioksidanların birleşik etkisini ölçer; bu nedenle, organizmanın antioksidan durumu ve serbest radikaller ile mücadele etme yeteneği hakkında eksiksiz bir tablo sağladığı için son derece önemlidir. Biyolojik örnekler için yaygın olarak kabul edilen tek bir spesifik yöntem yoktur, ancak CUPRAC yönteminin askorbik asit, α-tokoferol, ürik asit, bilirubin ve albümin-karoten gibi biyolojik olarak önemli moleküllerin belirlenmesinde yararlı olduğu bulunmuştur (Apak, Güçlü, Ozyürek, Karademir & Altun, 2005; Joana, Luis, Salette, Jose & Marcela, 2011).

Polifenoller, birçok meyve, sebze ve çay yaprakları ile üzüm gibi diğer bitkilerde bulunur. Fenolik –OH grupları

sayesinde antioksidan özelliklere sahiptirler. Polifenollerin analizi, çeşitli –OH gruplarının sayısı ve konumuna göre farklılık gösteren polifenol gruplarının CUPRAC reaktifiyle indirgenip/oksitlenebildiği için CUPRAC yöntemleri kullanılarak yapılabilir. Polifenol ve flavonoid içeren bitki ekstraktlarının antioksidan kapasitesi belirlenebilir Apak vd., 2007; Apak, Güçlü, Ozyürek, Esin Karademir & Erçag, 2006; Lee, Rossi, Coichev & Moya, 2011).

2.5. β- Karoten- Linoleik Asit Yöntemi

β-karoten- linoleik asit yöntemi, yağ-su emülsiyonunda lipid peroksidasyonunun belirlenmesi için en yaygın, en eski ve en çok uygulanan tekniklerden biridir. Bu yöntem, antioksidan etkiyi belirlemek için hızlı, basit yöntemlerden biridir ve temeli oksijenli su tarafından üretilen reaktif oksijen türlerinin oksitlediği doymamış bir yağ asidi olan linoleik asite dayanır. Bu yöntemde kloroformda çözülmüş β-karoten, linoleik asit emülsiyonuna eklenir. Daha sonra kloroform 40°C'de buharlaştırılır ve üzerine oksijenle doyurulmuş damıtılmış su yavaşça eklenir ve çözelti kararlı bir emülsiyon oluşturmak için kuvvetlice karıştırılır. Daha sonra bu karışımın bir kısmı metanolde hazırlanan örneğin metanol çözeltisini içeren deney tüplerine eklenir. β-karoten, linoleik asit ve su içeren emülsiyonun oksidasyon seviyesi antioksidan örneklerinin yokluğunda ve varlığında spektrofotometrik olarak kaydedilir. Oluşan ürünler renk bozulmasına yol açacak olan β-karoten oksidasyonunu başlatacaktır. Emülsiyon çözeltisi tüplere eklendiği anda β-karoten oksidasyonunu takiben oluşan son ürünler 470 nm'de spektrofotometrik olarak izlenir. Tüpler 50 °C'de 2 saat inkübe edilir. Böylece linoleik asidin kendiliğinden oksidasyonunun sebep olduğu radikaller 50°C'de daha hızlı oluşur. Radikaller linoleik asidin otoksidasyonu sırasında oluşur ve antioksidanlar tarafından geciktirilen β-karoten ağarmasına neden olur. Reaksiyon β-karoten ve linoleik asidin sulu

emülsiyonunda Tween 40 yüzey aktif maddesi kullanılarak gerçekleştirilir. Antioksidan bileşiğin eklenmesi β-karotenin ağartılmasını geciktirir. Ancak düşük doğruluk, düşük tekrarlanabilirlik, reaktif hazırlamanın karmaşıklığı ve pH, sıcaklık, çözücü gibi bazı girişim parametreleri, bu antioksidan analiz yönteminin başlıca sınırlamalarıdır (Alam, Bristi & Rafiquzzaman, 2013; Apak, Ozyurek, Güçlü & Capanoğlu 2016).

KAYNAKÇA

Alam, N, Bristi N.C. & Rafiquzzaman, M. (2013). Review on in vivo and in vitro methods evaluation of antioxidant activity. *Saudi Pharm J.*, 21, 143–152.

Apak, R., Çapanoğlu, E. & Shahidi, F. (2018). *Measurement of antioxidant activity and capacity—recent trends and applications*, John Wiley & Sons Ltd., Hoboken, NJ, USA.

Apak, R., Güçlü, K., Demirata, B., Özyürek, M., Çelik, S.E., Bektaşoğlu, B., Berker, K.I. & Özyurt, D. (2007). Comparative evaluation of various total antioxidant capacity assays applied to phenolic compounds with the CUPRAC assay. *Molecules*, 12(7), 1496-547.

Apak, R., Güçlü, K., Özyürek, M., Bektasoğlu, B. & Bener, M. (2008). Cupric ion reducing antioxidant capacity assay for food antioxidants: Vitamins, polyphenolics, and flavonoids in food extracts. *Methods Mol Biol*, 477, 163-93.

Apak, R., Güçlü, K., Özyürek, M. & Çelik, S.E. (2008). Mechanism of antioxidant capacity assays and the CUPRAC (cupric ion reducing antioxidant capacity) assay. *Microchim Acta*, 160, 413-9.

Apak, R, Güçlü, K, Özyürek, M., Karademir, S.E. & Altun, M. (2005). Total antioxidant capacity assay of human serum using copper(II) neocuproine as chromogenic oxidant: The CUPRAC method. *Free Radic Res.*, 39(9), 949-61.

Apak, R., Güçlü, K., Özyürek, M,, Karademir ,S.E. & Erçağ E. (2006). The cupric ion reducing antioxidant capacity and polyphenolic content of some herbal teas. *Int J Food Sci Nutr.*, 57(5-6), 292-304.

Apak, R., Özyürek, M., Güçlü, K. & Çapanoğlu, E. (2016). Antioxidant activ ity/capacity measurement. 1. Classification, physicochemical principles, mechanisms, and electron transfer (ET)-based assays. *J Agric Food Chem.,* 64, 997–1027.

Askin, H., Yılmaz, B., Gülçin, İ., Taslimi, P., Bakırcı, S., Yıldız, M. & Kandemir, N. (2018). Antioxidant activities of aqueous extract from Iris taochia and identification of its natural chemical com pounds pharmacognosy and phytochemistry. *Ind J Pharm Sci.,* 80(5), 802–812.

Badarinath, A.V., Rao, K.M., Chetty, C.M., Ramkanth, S., Rajan, T.V. & Gnanaprakash, K. (2010). A review on in-vitro antioxidant methods: Comparisions, correlations and considerations. *Int J PharmTech Res.,* 2(2), 1276-85.

Barrows, J.N., Jameson, G.B. & Pope, M.T. (1985). Structure of a heteropoly blue. The four-electron reduced β-12-molybdophosphate anion. *J. Am. Chem. Soc.,* 107, 1771–1773.

Benzie, I.F.F. & Strain J.J. (1996). The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of antioxidant power. *The FRAP Assay.*

Blasco, A.J., Rogerio, M.C., Gonzalez, M.C. & Escarpa, A. (2005). Electrochemical index as a screening method to determine total polyphenolics in foods: A proposal. *Anal. Chim. Acta,* 539, 237–244.

Blainski, A., Lopes, G.C. & De Mello, J.C.P. (2013). Application and Analysis of the Folin Ciocalteu Method for the Determination of the Total Phenolic Content from Limonium Brasiliense L. *Molcules,* 18, 6852–6865.

Blois, M.S. (1958). Antioxidant Determinations by the Use of a Stable Free Radical. *Nature,* 181, 1199–1200.

Christodoulou, M.C., Orellana, Palacios, J.C., Hesami, G., Jafarzadeh, S., Lorenzo, J.M., Domínguez, R., Moreno, A. & Hadidi, M. (2022). Spectrophotometric methods for measurement of antioxidant activity in food and pharmaceuticals. *Antioxidants.*

De Menezes, B.B., Frescura, L.M., Duarte, R., Villetti, M.A. & da Rosa, M.B. (2021). A Critical Examination of the DPPH Method: Mistakes and Inconsistencies in Stoichiometry and IC_{50} Determination by UV–Vis Spectroscopy. *Anal. Chim. Acta,* 1157, 338398.

Floegel, A., Kim, D.O., Chung, S.J., Koo, S.I. & Chun, O.K . (2011). Comparison of ABTS/DPPH assays to measure antioxidant capacity in popular antioxidant-rich US foods. *J Food Comp Anal.,* 24, 1043–1048.

Garcia-Parrilla, M.C. (2008). Antioxidantes en la dieta mediterránea. *Nutr Clín Med.,* 3, 129–140.

Göycıncık, S. & Danahaliloğlu, H. (2023). Antioxidant and Antibacterial Activities of Salen-type Schiff Base and Metal Complexes. *Bitlis Eren Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi,* 12(2), 329-336.

Göycıncık, S. & Dolap, H. (2025). A study on antioxidant and antimicrobial activities of *Phlomis amanica*, *Echinops viscosus* and *Ruscus aculeatus* from Hatay, Türkiye, *International Journal of Secondary Metabolite,* 12(4), 799–807.

Joana, P.N., Luis, M.M., Salette, R., Jose, L.F. & Marcela A.S. (2011). High-throughput total cupric ion reducing antioxidant capacity of biological samples determined using flow injection analysis and microplate-based methods. *Anal Sci.,* 27(5), 483-8.

Karadag, A., Ozcelik, B. & Saner, S. (2009). Review of Methods to Determine Antioxidant Capacities. *Food Anal. Methods,* 2, 41–60.

Lee, G., Rossi, M.R., Coichev, N. & Moya, H.D. (2011). The reduction of Cu(II)/ neocuproine complexes by some polyphenols: Total polyphenols determination in wine samples. *Food Chem.,* 26, 679-86.

Magalhaes, L.M., Segundo, M.A., Reis, S & Lima, J.L.F.C. (2008). Methodological aspects about in vitro evaluation of antioxidant properties. *Anal. Chim Acta,* 613, 1–19.

Mota, J.C., Almeida, P.P., Freitas, M.Q., Stockler-Pinto, M.B. & Guimarães, J.T. (2023). Far from Being a Simple Question: The Complexity between in Vitro and in Vivo Responses from Nutrients and Bioactive Compounds with Antioxidant Potential. *Food Chem.,* 402, 134351.

Nwachukwu, I.D., Sarteshnizi, R.A., Udenigwe, C.C. & Aluko, R.E. (2021). A concise review of current in vitro chemical and cell-based antioxidant assay methods, *Molecules,* 26.

Perez-Jimenez, J. & Saura-Calixto, F. (2005). Literature data may under estimate the actual antioxidant capacity of cereals. *J Agric Food Chem.*, 53, 5036–5040.

Schaich, K.M.,Tian, X. & Xie, J. (2015). Reprint of "Hurdles and Pitfalls in Measuring Antioxidant Efficacy: A Critical Evaluation of ABTS, DPPH, andORACAssays". *J. Funct. Foods,* 18, 782–796.

Rumpf, J., Burger, R. & Schulze, M. (2023). Statistical Evaluation of DPPH, ABTS, FRAP, and Folin-Ciocalteu Assays to Assess the Antioxidant Capacity of Lignins. *Int. J. Biol. Macromol.,* 233, 123470.

Singleton, V.L., Orthofer, R. & Lamuela-Raventos, R.M. (1999). Analysis of total phenols and other oxidation substrates

and antioxidants by means of Folin–Ciocalteu reagent. Methods *Enzymol.,* 299, 152–178.

Zheng, L., Lin, L., Su, G., Zhao, Q. & Zhao, M. (2015). Pitfalls of Using 1,1-Diphenyl-2-Picrylhydrazyl (DPPH) Assay to Assess the Radical Scavenging Activity of Peptides: Its Susceptibility to Interference and Low Reactivity towards Peptides. *Food Res. Int.,* 76, 359–365.

KARBOKSİLAT VE N-DONÖR LİGANDLAR İÇEREN GEÇİŞ METAL KOORDİNASYON POLİMERLERİ VE SENTEZ YÖNTEMLERİ

Sinem YURTCAN[1]

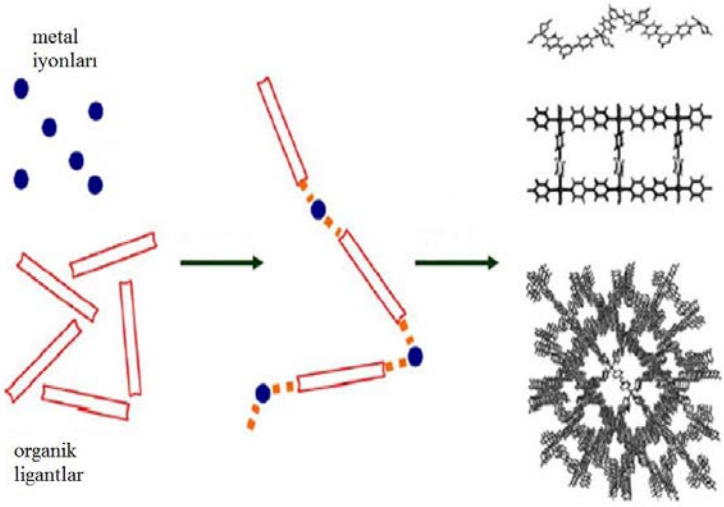
1. GİRİŞ

Koordinasyon kimyası, metal iyonları ile elektron çifti verebilen N- ve/veya O- donör ligandlar arasındaki etkileşim ile oluşan ve bu etkileşimlerin moleküler yapıdan fonksiyonel malzemelere kadar uzanan sonuçlarını ele alan önemli bir kimya alanıdır. Koordinasyon bileşiklerinin özellikleri yalnızca metal merkezine bağlı olmayıp, metal iyonunun elektronik yapısı, yükseltgenme basamağı ve koordinasyon geometrisinin yanı sıra ligandların donör atomları, moleküler geometrisi, esnekliği ve bağlanma kapasitesi de oluşan yapının belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle koordinasyon polimerlerinin tasarımında metal iyonu ve ligandın birbirinden bağımsız bileşenler olarak değil, birlikte davranan yapısal faktörler olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Koordinasyon kimyasındaki gelişmelerle birlikte araştırmalar, yalnızca tek bir metal merkezinin koordinasyon çevresinin incelenmesinden, metal merkezlerinin ligandlar aracılığıyla birbirine bağlandığı genişletilmiş moleküler yapılara ve koordinasyon polimerlerine yönelmiştir (Robin & Fromm, 2006) (Kitagawa, Kitaura, & Noro, 2004) (Kong, Wang, & Tai, 2026) (Yoshinari & Konno, 2023).

[1] Öğr. Gör. Dr., Giresun Üniversitesi, Merkezi Araştırma Laboratuvarı Uygulama ve Araştırma Merkezi (GRÜMLAB), ORCID: 0000-0001-8835-4687.

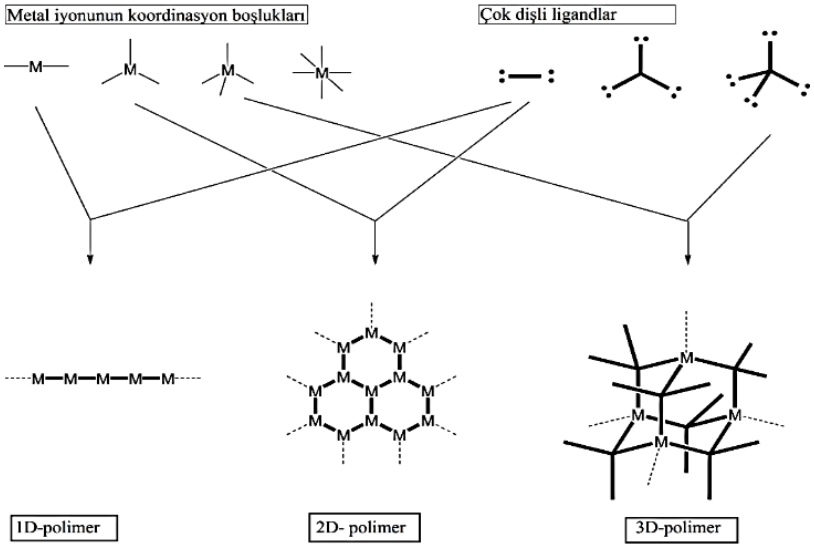
Koordinasyon polimerleri, metal iyonlarının ve köprü oluşturucu N- ve/veya O- donör ligandların koordinasyon bağları aracılığıyla kendi kendine birleşmesi sonucu elde edilen önemli inorganik-organik hibrit malzemelerdir. Koordinasyon polimerleri ve metal-organik çerçevelerin gelişimi, merkez metal iyonu ile çoklu bağlanma noktalarına sahip ligandların bir araya getirilerek bir boyutlu, iki boyutlu ve üç boyutlu yapıların oluşturulabileceği fikrinin gelişmesiyle hız kazanmıştır. Bu bağlamda, koordinasyon polimerlerinin tarihsel gelişiminde geometri ve bağlanma noktası özelliklerinin bir araya getirilmesi önemli bir yaklaşım olarak ortaya çıkmıştır. Koordinasyon polimerleri ve metal-organik çerçeveler arasındaki terminolojik ilişkinin doğru kurulması da önemlidir; metal-organik çerçeveler, koordinasyon polimerlerinin gözenekli ve genişletilmiş ağ yapılarıyla ilişkili özel bir sınıfı olarak değerlendirilmektedir (Batten, ve diğerleri, 2012) (Robson, 2024). Koordinasyon polimerlerinin tasarımına yönelik yaklaşımların özellikle 1970'li yıllarda şekillenmeye başladığı, 1980'li yıllarda deneysel olarak uygulanmaya başlandığı ve 1990'lı yıllarda metal-organik çerçeve (MOF) kavramının ortaya çıkmasıyla alanın hızlı bir gelişim gösterdiği bildirilmektedir. (Robson, 2024).

Koordinasyon polimerlerinin oluşumunda metal merkezleri ile ligandlar arasındaki tekrarlanan koordinasyon etkileşimleri Şekil 1'de şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 1. Koordinasyon polimeri oluşumu

Bu gelişim koordinasyon polimerlerinin oluşumunda karboksilat ligandlarına önemli bir yer kazandırmaktadır. Karboksilat grubu, iki oksijen atomu üzerinden metal merkezleriyle farklı bağlanma biçimleri oluşturabilmekte ve bu özellik, ligandın birden fazla metal merkezini birbirine bağlamasına olanak sağlamaktadır. Özellikle birden fazla karboksilat grubu içeren ligandlarda bu bağlanma kapasitesi daha belirgin hale gelmekte ve genişletilmiş koordinasyon ağlarının oluşumunu mümkün kılmaktadır. Bu nedenle, karboksilat ligandları, yalnızca metal iyonlarının koordinasyon küresini tamamlayan yardımcı ligandlar olarak değil, aynı zamanda koordinasyon ağ oluşumunu belirleyen temel yapıtaşı olarak değerlendirilebilmektedir (Loubalová & Kopel, 2023) (Yoshinari & Konno, 2023).



Şekil 2. 1D, 2D ve 3D koordinasyon polimeri oluşum prensibi

Karboksilat grubunun bu çok yönlü bağlanma özelliği, özellikle dikarboksilat ve polikarboksilat ligandlarında daha belirgin hale gelmektedir. İki veya daha fazla karboksilat grubuna sahip ligandlarda fonksiyonel grupların molekül üzerindeki konumu, metal merkezleri arasındaki bağlanma yönünü ve dolayısıyla oluşan koordinasyon ağının boyutluluğunu etkileyebilmektedir. Bu sebeple, benzer yapılarda olan karboksilat ligandları, ligandın geometrisine bağlı olarak koordinasyon geometrilerine ve farklı boyutluluklara sahip ağ yapıların oluşmasına neden olabilmektedir (Zhang, Che, Zhang, Yang, & Zang, 2011) (Hao, Yu, Van Heckeb, & Cui, 2015) (Ou, Zhong, & Wu, 2022).

Karboksilat grubu içeren koordinasyon bileşiği oluşumunda metal iyonunun özellikleri de en az ligand geometrisi kadar önem taşımaktadır. Cu(II), Zn(II), Mn(II) ve Ni(II) gibi geçiş metal iyonlarının farklı bağlanma modu ile oluşturduğu koordinasyon, aynı veya benzer dikarboksilat ligandlarının oluşturduğu farklı koordinasyon çevrelerinin oluşmasına yol

açabilmektedir. Özellikle dikarboksilik asitler ile N-donör ligandların oluşturduğu koordinasyon bileşiklerinde metal merkezinin koordinasyon sayısı ve geometrisi değişirken, karboksilat ve N-donör ligandların bağlanma davranışları farklı moleküler ve polimerik yapıların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (Scaeteanu, Maxim, Badea, & Olar, 2023) (Loubalová & Kopel, 2023) (Wang, Yin, Li, Geng, & Wang, 2011).

Bu noktada N-donör yardımcı ligandların rolü önem kazanmaktadır. Karboksilat ligandları metal merkezleri arasında köprü kurarak yapının büyümesine katkı sağlarken, N-donör yardımcı ligandlar metal merkezinin koordinasyon küresindeki bağlantı yönünü ve kristal paketlenmesini etkileyebilmektedir. Özellikle karboksilat ligandları ile yardımcı N-donör ligandların birlikte kullanılması, kristal yapıdaki moleküller arası düzenlenmesini etkileyerek malzemenin fizikokimyasal özelliklerinin değişmesine neden olabilmektedir (Zhang, Kan, Li, Luan, & Wang, 2015) (Scaeteanu, Maxim, Badea, & Olar, 2023). (Robin & Fromm, 2006)

Bu nedenle karboksilat grubu içeren koordinasyon bileşiklerinin tasarımında yalnızca “hangi metal ve hangi ligand kullanıldı?” sorusu kapsamlı bir değerlendirmede yeterli olmamakla birlikte metal iyonunun koordinasyon tercihi, karboksilat grubunun bağlanma şekli, ligandın rijitliği veya esnekliği, yardımcı ligandların sterik ve elektronik özellikleri ve kristal yapı içerisinde meydana gelen ikincil etkileşimlerin birlikte incelenmesi gerekliliğini öne çıkarmaktadır.

2. SENTEZ YÖNTEMLERİ VE YAPISAL TOPOLOJİLER

Koordinasyon polimerlerinin yapısal çeşitliliği metal iyonu ile ligandın kimyasal yapısına bağlı olmamakla birlikte,

sentez aşaması sırasındaki deneysel koşullarda bağlıdır. Metal iyonunun koordinasyonu, ligandın geometrisi ve bağlanma kapasitesi gibi yapısal özelliklerin yanı sıra; sıcaklık, derişim, çözücü, pH, metal/ligand mol oranı gibi parametrelerde bağlıdır. Böylece, koordinasyon polimeri sentezi, sadece bileşenlerin karıştırılmasından ibaret olmayıp, moleküler tasarımdan kristal mimariye kadar uzanan çok boyutlu bir optimizasyon süreci olarak tanımlanabilir.

Bu durum, karboksilat ve N-donör ligandların bir arada kullanıldığı karışık ligand sistemlerinde çok daha belirgin hale gelmektedir. Karboksilat grupları çoklu bağlanma modlarıyla metal merkezleri arasında köprü görevi görürken, N-donör ligandlar ise oluşan bağın yönelimini belirlemektedir. Sonuç olarak, farklı reaksiyon koşuları altında, aynı metal iyonu ve benzer ligand ile farklı boyut ve topolojilere sahip kristal elde edilebilir.

2.1. Hidrotermal ve solvotermal sentez

Koordinasyon polimerleri ile metal-organik ağ yapılarının sentezinde, hidrotermal ve solvotermal yöntemler en temel kristallendirme yöntemleri arasında yer almaktadır. Hidrotermal yöntemde reaksiyon ortamı olarak öncelikli olarak su iken; solvotermal yöntemde ise su dışındaki organik çözücüler ya da farklı çözücü karışımları kullanılmaktadır. Her iki yöntemde de reaksiyonların kapalı sistemlerde yüksek sıcaklık ve buna bağlı olarak artan basınç altında yürütülmesi; başlangıç bileşenlerinin çözünürlüğünü ve reaksiyon kinetiğini değiştirebilmekte ve yeni koordinasyon fazlarının oluşumunu destekleyebilmektedir. Özellikle çok dişli ligand olan karboksilik asit türevlerinin kullanıldığı koordinasyon polimeri sentezlerinde, çözücü, sıcaklık ve reaksiyon süresinin birlikte kontrol edilmesi, farklı kristal fazlarının ve koordinasyon ağlarının elde edilmesine

olanak sağlayabilmektedir (Scaeteanu, Maxim, Badea, & Olar, 2023).

Hidrotermal ve solvotermal sentezlerde yalnızca sıcaklık ve reaksiyon süresi değil, ortamın pH değeri, çözücü bileşimi ve başlangıç maddelerinin derişimleri de oluşan koordinasyon yapısının belirlenmesinde etkili olabilmektedir. Örneğin, çok işlevli karboksilik asitlerin deprotonasyon derecesi doğrudan ortamın pH koşullarından etkilenmekte ve bu durum ortaya çıkan karboksilat gruplarının metal merkezleriyle olan koordinasyon modlarını ve dolayısıyla ağ yapısının yönelimini belirlemektedir. Benzer biçimde, kullanılan çözücü veya çözücü karışımlarının hem metal iyonu hem de organik ligand ile kurduğu zayıf etkileşimler, kristallenme sırasında meydana gelen geçici ara ürün ve nihai metal koordinasyon geometrisini etkilemektedir. Bu sebeple, hidrotermal ya da solvotermal yöntemler ile sentez sırasında, tek başına sıcaklık artışına odaklanmak yerine, reaksiyon ortamını oluşturan tüm bileşenlerin sinerjik etkisi göz önünde bulundurulmalıdır (Loubalová & Kopel, 2023)

Karboksilat ligandları içeren koordinasyon polimerlerinin sentezinde hidrotermal yöntemin en belirgin avantajı, X-ışınları tek kristal kırınım analizine uygun, yüksek kaliteli tek kristallerin büyütülebilmesidir. Ancak, bununla birlikte, yüksek sıcaklık ve basınç koşulları bazı organik ligandların reaksiyon sırasında dönüşmesine, bozunmasına veya beklenmeyen yan ürünlerin oluşmasına neden olabilir. Sonuç olarak, deneysel parametrelerin optimize edilmesi; yalnızca hedeflenen kristal mimarisinin topolojik özellikleri temel alınarak değil, aynı zamanda kullanılan organik ligandların termal ve kimyasal kararlılık sınırlarının da değerlendirilmesi gerekmektedir (Hao, Yu, Van Heckeb, & Cui, 2015) (Gupta, ve diğerleri, 2023) (Scaeteanu, Maxim, Badea &Olar 2024).

2.2. Oda sıcaklığında ve yavaş kristallendirme yöntemleri

Oda sıcaklığındaki sentezler ve yavaş kristallendirme yöntemleri, metal tuzu ve N- ve/veya O- verici ligandın uygun bir çözücü içerisinde çözülmesi ve karışımın zamana bağlı olarak yavaşça kristallenmesine dayanır. Bu yaklaşım özellikle tek kristal X-ışını kırınım analizi için uygun kristallerin elde edilmesinde önemli rol oynamaktadır. Kristal kalitesinin yüksek olması, başlangıç bileşenlerinin çözünürlüğü, çözeltideki derişimleri ve kristal büyüme kinetiği gibi parametrelerin uygun şekilde kontrol edilmesine bağlıdır. Bu nedenle yavaş kristallendirme, koordinasyon polimerlerinin yapısal özelliklerinin ayrıntılı olarak incelenmesine olanak sağlayan önemli bir sentez yaklaşımı olarak değerlendirilmektedir.

Karboksilat ve N-donör ligandların birlikte yer aldığı karışık ligand sistemlerinde, çözücü tabakalandırma veya yavaş difüzyon (sıvı-sıvı ya da gaz-sıvı difüzyonu) gibi yöntemler bu kontrolü sağlamak amacıyla sıklıkla tercih edilmektedir. Sıvı-sıvı veya gaz-sıvı difüzyonunda reaktiflerin ani bir şekilde bir araya gelmesini engelleyerek başlangıç maddelerinin sınırlı difüzyon ile temas etmesini sağlar; böylece çekirdeklenme ve kristal büyüme süreçleri hızı baskılanarak daha düzenli ve kaliteli tek kristal oluşumu desteklenebilir. Bu tür difüzyon temelli metotlarda, metal iyonunun koordinasyon eğilimi ile N-donör ligandın ortamdaki çözünürlüğü arasında kurulacak termodinamik denge, elde edilen kristallerin kalitesi ve yapısal düzenliliği açısından en belirleyici parametredir (Loubalová & Kopel, 2023).

2.3. Sentez parametrelerinin koordinasyon ağı üzerindeki etkisi

Koordinasyon polimerleri tasarımı ile sentez parametreleri arasındaki ilişki, aynı başlangıç bileşenleri ile farklı kristallerin sentezlenme ilkesine dayanmaktadır. Reaksiyon ortamındaki metal/ligand mol oranı, çözücü türü, pH, sıcaklık ve reaksiyonun süresi gibi değişkenler, metal merkezlerinin koordinasyon davranışını ve ligandların bağlanma biçimlerini etkileyebilmektedir. Bu durum, aynı ya da benzer kimyasal formüle sahip yapıların farklı boyutluluklarda (1D, 2D veya 3D) ortaya çıkamasına neden olabilmektedir. Dolayısıyla sentez koşulları, koordinasyon polimerlerinin yalnızca oluşumunu değil, aynı zamanda nihai kristal ağ yapının özelliklerini de etkileyen temel parametreler arasında değerlendirilmektedir (Bhadra, Ahmed, Lee, & Jhung, 2022) (Wang, Cao, Zheng, Zhou, & Duan, 2018).

Bu yapısal esneklik ve çeşitlilik, özellikle karboksilat grubu içeren ligandların kullanıldığı koordinasyon sistemlerinde gözlemlenmektedir. Karboksilat grupları metal merkezlerine tek dişli (monodentat), şelat veya çoklu dişli köprüleyici (bridging) biçimlerinde bağlanabilmekte ve bu farklı koordinasyon modları metal düğümleri arasındaki bağlantıların yönünü doğrudan etkileyebilmektedir. Yapısında birden fazla karboksilat grubu barındıran çok dişli ligandlar, eş zamanlı olarak çok sayıda metal merkezini birbirine bağlayarak koordinasyon ağının bir, iki veya üç boyutlu olarak genişlemesine katkıda bulunabilmektedir. Bunun yanında, metal iyonunun koordinasyon çevresini tamamlayan ve yapıyı sterik olarak yönlendiren N-donör yardımcı ligandlar koordinasyon davranışlarının da dikkate alınmasında, kristal ağ yapısının çeşitliliğini arttırabilmektedir (Robin & Fromm, 2006) (Loubalová & Kopel, 2023) (Yoshinari & Konno, 2023).

Bu doğrultuda, koordinasyon ağlarının tasarımında sadece sistemin kaba kimyasal formülü üzerinden bir öngörüde bulunmak, supramoleküler kimya açısından sınırlı bir bakış açısı sunmaktadır. Hedeflenen ağ yapının oluşumunda; metal merkezinin koordinasyon geometrisi, karboksilat gruplarının deprotonasyon seviyelerine bağlı olarak değişebilen bağlanma modları, yardımcı N-donör ligandların sterik etkileri, organik köprüleyici ligandların rijitlik ve esneklik özellikleri ve kristalizasyon koşulları birlikte değerlendirilmelidir. Özellikle ligandların konformasyonel serbestliği, farklı metal merkezleri arasında alternatif bağlantıların oluşmasına ve dolayısıyla aynı bileşenlerden farklı ağ yapılarının meydana gelmesine neden olabilmektedir. Bu nedenle koordinasyon polimerlerinin sentezinde moleküler bileşenlerin özellikleri ile deneysel koşulların birlikte ele alınması, istenen yapısal özelliklerin elde edilmesi açısından temel bir yaklaşım oluşturmaktadır (Zhang, Kan, Li, Luan, & Wang, 2015). (Loubalová & Kopel, 2023)

2.4. 1D, 2D ve 3D ağ yapılar

Koordinasyon polimerlerinin önemli bir özelliği, metal merkezleri ve ligandlar arasındaki bağlantıların farklı yönlerde gelişebilmesi sonucunda farklı boyutluluklara sahip ağların oluşabilmesidir. Bir boyutlu (1D) yapılarda bağlantılar tek bir doğrultuda ilerleyerek zincir benzeri yapılar oluştururken, iki boyutlu (2D) yapılarda bağlantılar iki farklı doğrultuda genişleyerek tabaka veya ağ benzeri yapılar meydana getirmektedir. Üç boyutlu (3D) yapılarda ise metal merkezleri ve çok yönlü ligandlar uzayda birden fazla doğrultuda birbirine bağlanarak üç boyutlu koordinasyon ağları meydana getirebilmektedir. Bu boyutlulukların oluşumunda ligandların bağlantı noktalarının sayısı ve yönelimi ile metal merkezlerinin koordinasyon geometrisi, karboksilat gruplarının bağlanma biçimleri birlikte rol oynamaktadır (Robin & Fromm, 2006) (Batten, ve diğerleri, 2012).

Karboksilat ve N-donör ligandların birlikte kullanılması, koordinasyon ağlarının yapısal çeşitliliğinin artırılmasında etkili bir strateji olarak değerlendirilir. Karboksilat ligandları metal merkezleri arasında köprü oluşturarak ağın genişlemesine katkı sağlarken, N-donör ligandların koordinasyon küresine dahil olmasıyla metal merkezlerinin bağlantı yönelimini ve koordinasyon geometrisi değişebilmektedir. Bu nedenle karışık ligand sistemlerinde başlangıçtaki bağlanma kapasitesi ile kristal yapıda gözlenen nihai bağlanma her zaman aynı olmayabilir. Bununla birlikte, yapının boyutluluğu ve topolojik özellikleri, metal iyonunun koordinasyon tercihi, ligandların konformasyonu, karboksilat gruplarının bağlanma modu, sentez ve kristalizasyon koşulları ile kristal içi ikincil etkileşimlerin birlikte etkisiyle ortaya çıkmaktadır. Bu açıdan 1D, 2D ve 3D ifadeleri ağın boyutluluğunu tanımlarken, topolojik özelliklerin bağlantı noktaları ve ağ içerisindeki bağlantı düzeni üzerinden ayrıca değerlendirilmesi gerekmektedir (Batten, ve diğerleri, 2012) (Robin & Fromm, 2006) (Chauhan, ve diğerleri, 2026).

Tablo 1. Koordinasyon polimerlerinde ağ boyutluluğu, temel bağlantı biçimleri ve karboksilat/N-donör ligandların yapısal rolleri

Boyutluluk	Temel bağlantı	Tipik yapı	Karboksilat/N-donör rolü
1D	Tek doğrultulu	Zincir	Köprüleyici karboksilat
2D	İki doğrultulu	Tabaka/ağ	Çok yönlü karboksilat + N-donör
3D	Üç boyutlu	Sürekli ağ	Çok dişli karboksilat + çok yönlü koordinasyon

2.5. Difüzyon, jel ve mekanokimyasal sentez yaklaşımları

Koordinasyon polimerlerinin sentezinde hidrotermal, solvotermal ve klasik çözelti yöntemlerinin yanı sıra difüzyon, jel ortamında kristallendirme ve mekanokimyasal sentez gibi

alternatif yaklaşımlar da kullanılmaktadır. Bu yöntemler özellikle reaksiyon bileşenlerinin kontrollü biçimde bir araya getirilmesi, kristal çekirdeklenmesinin yavaşlatılması veya çözücü kullanımının azaltılması açısından önem taşımaktadır. Dolayısıyla sentez yönteminin seçimi yalnızca reaksiyonun gerçekleştirilmesi açısından değil, elde edilen koordinasyon ağının boyutluluğu, kristal kalitesi ve faz oluşumu açısından da değerlendirilmelidir.

Jel difüzyon yöntemi, metal iyonu ve ligandların bir jel ortamında kontrollü olarak difüze olmasına dayanmakta ve özellikle oda sıcaklığında kristal büyütmek için kullanılabilmektedir. Jel ortamının difüzyon hızını sınırlandırması, reaktiflerin doğrudan ve hızlı biçimde karışmasını engelleyerek daha kontrollü bir çekirdeklenme ve kristal büyüme süreci oluşturabilmektedir. Bu yöntemde jel yoğunluğu, ortamın pH değeri, reaktif derişimi ve difüzyon hızı gibi parametreler kristal büyümesini etkileyebilmektedir. Karboksilat ligandları içeren Cd(II) sistemlerinde jel difüzyon yönteminin kullanılmasıyla tek kristal X-ışını kırınım analizine uygun koordinasyon polimerlerinin elde edildiği bildirilmiştir. Bu nedenle jel difüzyon, özellikle yüksek sıcaklık gerektirmeyen ve yavaş kristallenmenin tercih edildiği koordinasyon sistemleri için alternatif bir yaklaşım olarak değerlendirilebilir (Jin, Liu, & Sun, 2014).

Mekanik enerjinin reaksiyon ortamına aktarılması esasına dayanan mekanokimyasal sentez ise koordinasyon polimerlerinin ve metal-organik çerçevelerin hazırlanmasında çözücü kullanımını azaltabilen alternatif bir yöntemdir. Öğütme veya sıvı destekli öğütme (liquid-assisted grinding, LAG) gibi yaklaşımlarda metal tuzu ile organik ligandın mekanik olarak bir araya getirilmesi, koordinasyon bağlarının oluşmasını ve kristal fazın gelişmesini sağlayabilmektedir. Mekanokimyasal yöntemlerin önemli özelliklerinden biri, reaksiyon süresinin kısa

olabilmesi ve bazı sistemlerde çözeltide gerçekleştirilen sentezlerden farklı ürün bileşimleri veya ağ yapılarının elde edilebilmesidir. Özellikle karboksilat esaslı sistemlerde Cu(II), Zn(II) ve diğer metal merkezleri ile çok dişli karboksilat ligandların mekanokimyasal olarak bir araya getirilmesiyle koordinasyon polimerleri ve gözenekli koordinasyon yapıları hazırlanabilmektedir (Friščić, 2010) (Friščić, 2014).

Mekanokimyasal sentezin bir diğer önemli yönü, reaksiyon koşullarının yalnızca ürün verimini değil, oluşan yapının boyutluluğunu ve faz seçiciliğini de etkileyebilmesidir. Öğütme süresi, mekanik enerji, başlangıç maddelerinin stokiyometrisi ve sıvı destekli öğütmede kullanılan katkı maddesinin miktarı gibi parametreler ürünün yapısal özelliklerini değiştirebilmektedir. Bu durum, aynı başlangıç bileşenlerinden çözelti ve mekanokimyasal koşullar altında farklı koordinasyon yapılarının elde edilebileceğini göstermektedir. Bu nedenle mekanokimyasal sentez, koordinasyon polimerlerinde yeni yapıların araştırılması ve geleneksel çözelti yöntemlerine alternatif, daha az çözücü tüketen sentez süreçlerinin geliştirilmesi açısından dikkat çekmektedir (Friščić, 2014) (Marrett, Effaty, Ottenwaelder, & Friščić, 2025).

Bu alternatif sentez yöntemleri birlikte değerlendirildiğinde, koordinasyon polimerlerinin yapısal çeşitliliğinin yalnızca metal iyonu ve ligand seçimiyle açıklanamayacağı görülmektedir. Reaktiflerin bir araya geliş biçimi, difüzyon hızı, çözücü veya jel ortamının özellikleri, mekanik enerji ve kristal büyüme koşulları da metal–ligand etkileşimlerinin sonucunu değiştirebilmektedir. Bu nedenle koordinasyon polimerlerinin rasyonel tasarımında sentez yöntemi, metal ve ligand seçimiyle birlikte dikkate alınması gereken temel yapısal parametrelerden biri olarak değerlendirilmelidir. Farklı sentez yaklaşımlarının koordinasyon polimerlerinin kristal boyutluluğu ve yapısal özellikleri

üzerindeki etkisi, literatürdeki deneysel çalışmalarla da açık biçimde ortaya konmuştur. Özellikle aynı veya benzer metal–ligand bileşenlerinin farklı sentez koşullarında işleme alınması, kristal büyüme mekanizmasının ve nihai koordinasyon ağının değişmesine neden olabilmektedir. Yavaş difüzyon, jel difüzyonu ve mekanokimyasal yöntemler kullanılarak elde edilen literatür örnekleri, sentez koşullarının yalnızca kristal kalitesini değil, aynı zamanda koordinasyon ağının boyutluluğunu ve bağlantı özelliklerini de etkileyebildiğini göstermektedir. Karboksilat ve N-donör ligandların birlikte kullanıldığı sistemlerde bu etkinin daha belirgin olduğu görülmektedir. Seçili literatür örnekleri, kullanılan sentez yöntemi ve temel reaksiyon koşulları ile elde edilen yapısal özellikler arasındaki ilişkiyi göstermek amacıyla Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Karboksilat ve N-donör ligandlar içeren koordinasyon yapılarında sentez koşulları ile yapısal özellikler arasındaki ilişkiye ait literatür örnekleri

Metal / ligand sistemi	Sentez yöntemi	Temel sentez koşulu	Yapısal sonuç	Kaynak
Cd(II) / tiyofen-2,5-dikarboksilat (H_2tdc)	Jel difüzyonu	Sodyum metasilikat jel ortamı; oda sıcaklığı	Cd–tdc birimlerinin doğrusal bağlanmasıyla 1D koordinasyon polimeri	(Prasad, Sudarsanakumar, Ashalatha, Drisya, & Suma, 2022)
Cu(II) ve Co(II) / polikarboksilat + N-donör ligandlar	Yavaş difüzyon	Oda sıcaklığı; yavaş difüzyonla kristalizasyon	Farklı ligand kombinasyonlarına bağlı olarak 1D, 2D ve 3D koordinasyon polimerleri	(Ghosh, Pahari, Maity, Halder, & Ghoshal, 2018)
Mn(II), Fe(II), Co(II) ve Cu(II) / asetilendikarboksilat + 4,4′-bipiridin	Yavaş difüzyon	4,4′-bipiridinin metal tuzu ve H_2ADC içeren çözeltiye yavaş difüzyonu	4,4′-bipiridin ile oluşturulan 1D zincir yapıları	(Stein & Ruschewitz, 2009)
Zn(II) / asetat + 4,4′-bipiridin veya 1,2-bis(4-piridil)etilen	Mekanokimyasal	Bilyalı öğütme; stokiyometri ve sıvı destekli öğütme koşulları kontrol edilmiştir	Kontrollü koşullarda 1D koordinasyon polimerleri; tereftalik asit ilavesiyle 3D pillared MOF oluşumu	(Cagossi, ve diğerleri, 2026)
Cu(II) / 1,3,5-benzen trikarboksilik asit (H_3BTC)	Mekanokimyasal	$Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ ve H_3BTC'nin öğütülmesi; sıvı destekli öğütme koşulları uygulanabilmektedir	HKUST-1 tipi 3D Cu–karboksilat ağı	(Sun, ve diğerleri, 2015)

KAYNAKÇA

Batten, S. R., Champness, N. R., Chen, X. M., Garcia-Martinez, J., Kitagawa, S., Öhrström, L., & Reedijk, J. (2012). Coordination polymers, metal–organic frameworks and the need for terminology guidelines. *CrystEngComm*., 3001-3004.

Bhadra, B., Ahmed, I., Lee, H. J., & Jhung, S. (2022). Metal-organic frameworks bearing free carboxylic acids: Preparation, modification, and applications. *Coordination Chemistry Reviews.*, 450, 214237.

Cagossi, G., Piombo, B., Daolio, A., Mazzeo, P. P., Bacchi, A., & Pelagatti, P. (2026). Shaping coordination polymers by ball milling. *RSC Mechanochemistry.*, 280-292.

Chauhan, A., Kumar, R., Raizada, P., Khoa, D. D., Van Le, Q., Khan, A. A., & Sudhaik, A. (2026). Emerging coordination polymer photocatalysts for water splitting: from mechanistic insights and design strategies to application roadmap. *Nano Energy.*, 111749.

Friščić, T. (2010). Toward Mechanochemical Synthesis of Metal-Organic Frameworks: From Coordination Polymers and Lattice Inclusion Compounds to Porous Materials. Metal-Organic Frameworks: Design and Application. *Metal-Organic Frameworks: Design and Application* (s. 267-299.). içinde

Friščić, T. (2014). Mechanochemical Approaches to Metal-Organic Frameworks. *Encyclopedia of Inorganic and Bioinorganic Chemistry*, 1-19.

Ghosh, S., Pahari, G., Maity, D. K., Halder, A., & Ghoshal, D. (2018). Five Diverse Multidimensional Polycarboxylate–Based Mixed–Ligand Coordination Polymers with Different N, N′–Donor Ligands: Synthesis,

Characterization and Their Sorption Study. *ChemistrySelect.*, 8980-8991.

Gupta, R. K., Kallem, P., Luo, G. G., Cui, P., Wang, Z., Banat, F., & Sun, D. (2023). 1H-Pyrazole-4-carboxylic acid-based metal–organic frameworks: Multifaceted materials. *Coordination Chemistry Reviews.*, 497, 215436.

Hao, J. M., Yu, B. Y., Van Heckeb, K., & Cui, G. H. (2015). A series of d 10 metal coordination polymers based on a flexible bisIJ2-methylbenzimidazole) ligand and different carboxylates: synthesis, structures, photoluminescence and catalytic properties. *CrystEngComm.*, 2279-2293.

Jana, S., Datta, J., Maity, S., Thakurta, B., Ray, P. P., & Sinha, C. (2021). Tetrameric and polymeric Zn(II) coordination complexes of 4-diallylaminobenzoic acid and their applications in the electroreduction of CO2 and Schottky diode behavior. *Crystal Growth Desing*, 5240-5250.

Jin, L. N., Liu, Q., & Sun, W. Y. (2014). An introduction to synthesis and application of nanoscale metal–carboxylate coordination polymers. *CrystEngComm.*, 3816-3828.

Kitagawa, S., Kitaura, R., & Noro, S. I. (2004). Functional porous coordination polymers. *Angewandte Chemie International Edition.*, 2334-2375.

Kong, X., Wang, X., & Tai, X. (2026). Carboxylate-Ligand-Based Coordination Polymers and Metal Complexes: From Structural Diversity and Supramolecular Descriptors to Function-Oriented Design. *Molecules.*, 3059.

Liu, Y., Dong, Y., & Wu, H. (2025). Comprehensive overview of machine learning applications in MOFs: from modeling processes to latest applications and design classifications. *Journal of Materials Chemistry A*, 2403-2440.

Loubalová, I., & Kopel, P. (2023). Coordination compounds of Cu, Zn, and Ni with dicarboxylic acids and N donor ligands, and their biological activity: a review. *Molecules.*, 28(3), 1445.

Marrett, J. M., Effaty, F., Ottenwaelder, X., & Friščić, T. (2025). Mechanochemistry for metal–organic frameworks and covalent–organic frameworks (MOFs, COFs): methods, materials, and mechanisms. *Advanced Materials.*, 2418707.

Ou, Y. C., Zhong, R. M., & Wu, J. Z. (2022). Recent advances in structures and applications of coordination polymers based on cyclohexanepolycarboxylate ligands. *Dalton Transactions.*, 2992-3003.

Prasad, S., Sudarsanakumar, M., Ashalatha, A., Drisya, R., & Suma, S. (2022). Crystal growth, characterization and photoluminescence study of a novel one dimensional coordination polymer of Cd (II) with thiophene-2, 5-dicarboxylic acid. *Journal of the Indian Chemical Society.*, 100546.

Robin, A. Y., & Fromm, K. M. (2006). Coordination polymer networks with O-and N-donors: What they are, why and how they are made. *Coordination Chemistry Reviews.*, 2127-2157.

Robson, R. (2024). The historical development of the concepts underlying the design and construction of targeted coordination polymers/MOFs: a personal account. *The Chemical Record.*, 24(5), e202400038.

Scaeteanu, G., Maxim, C., Badea, M., & Olar, R. (2023). Zinc (II) carboxylate coordination polymers with versatile applications. *Molecules.*, 28(3), 1132.

Stein, I., & Ruschewitz, U. (2009). MII= Mn, Fe, Co, Cu: Four New Coordination Polymers based on 4, 4′-Bipyridine (4, 4′-bipy) and Acetylenedicarboxylate (ADC2–). *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie.*, 914-919.

Sun, X., Li, H., Li, Y., Xu, F., Xiao, J., Xia, Q., & Li, Z. (2015). A novel mechanochemical method for reconstructing the moisture-degraded HKUST-1. *Chemical Communications.*, 10835-10838.

Vasile Scaeteanu, G., Maxim, C., Badea, M., & Olar, R. (2024). An overview of various applications of cadmium carboxylate coordination polymers. *Molecules.*, 3874.

Wang, K., Yin, Y., Li, C., Geng, Z., & Wang, Z. (2011). Facile Synthesis of Zinc(II)-Carboxylate Coordination Polymer Particles and Their Luminescent, Biocompatible and Antibacterial Properties. *CrystEngComm.*, 6231-6236.

Wang, Y., Cao, H., Zheng, B., Zhou, R., & Duan, J. (2018). Solvent-and pH-dependent formation of four zinc porous coordination polymers: framework isomerism and gas separation. *Crystal Growth & Design.*, 7674-7682.

Yoshinari, N., & Konno, T. (2023). Multitopic metal–organic carboxylates available as supramolecular building units. *Coordination Chemistry Reviews.*, 214850.

Zhang, C., Che, Y., Zhang, Z., Yang, X., & Zang, L. (2011). Fluorescent Nanoscale Zinc(II)-Carboxylate Coordination Polymers for Explosive Sensing. *Chem. Commun.*, 2336–2338.

Zhang, J. W., Kan, X. M., Li, X. L., Luan, J., & Wang, X. L. (2015). Transition metal carboxylate coordination polymers with amide-bridged polypyridine co-ligands:

Assemblies and properties. *CrystEngComm.*, 17(21), 3887-3907.

Zhang, W., Ye, G., Liao, D., Chen, X., Lu, C., Nezamzadeh-Ejhieh, A., & Dai, Z. (2022). Recent advances of silver-based coordination polymers on antibacterial applications. *Molecules*, 27(21), 7166.

KLİNİK BESLENMEDE GLUKOZ VE METABOLİT İZLEMİNDE BİYOSENSÖRLER

Dursun Yaşar BAYRAMLI[1]

1. GİRİŞ

Beslenme, büyüme, gelişme, sağlığın korunması ve hastalıkların önlenmesinde temel rol oynayan çevresel faktörlerden biridir. Kronik hastalıkların görülme sıklığındaki artış, yaşam süresinin uzaması ve yaşam tarzındaki değişimler, beslenmenin yalnızca enerji ve besin ögesi alımından ibaret olmadığını; metabolik süreçlerin sürekli izlenmesini ve bireye özgü yönetimini gerektiren dinamik bir süreç olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle diyabet mellitus, obezite, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıkların yaygınlaşması, klinik beslenmede biyobelirteçlerin gerçek zamanlı izlenmesini giderek daha önemli hâle getirmiştir (American Diabetes Association [ADA], 2025).

Klinik beslenmede metabolik durumun değerlendirilmesi; kan glukozu, laktat, keton cisimleri, kolesterol, ürik asit, trigliseritler ve çeşitli amino asitler gibi metabolitlerin ölçümüne dayanmaktadır. Bu biyobelirteçler yalnızca bireyin mevcut metabolik durumunu ortaya koymakla kalmaz; aynı zamanda beslenme tedavisinin planlanması, tedaviye verilen yanıtın değerlendirilmesi ve olası komplikasyon risklerinin öngörülmesinde de önemli bilgiler sağlar. Geleneksel laboratuvar analizleri yüksek doğruluk sunmasına rağmen zaman, maliyet,

[1] Dr. Öğr. Üyesi Giresun Üniversitesi, Espiye Meslek Yüksekokulu, Mülkiyet Koruma ve Güvenlik, ORCID: 0000-0001-6954-9008.

uzman personel gereksinimi ve sürekli izleme açısından çeşitli sınırlılıklar taşımaktadır.

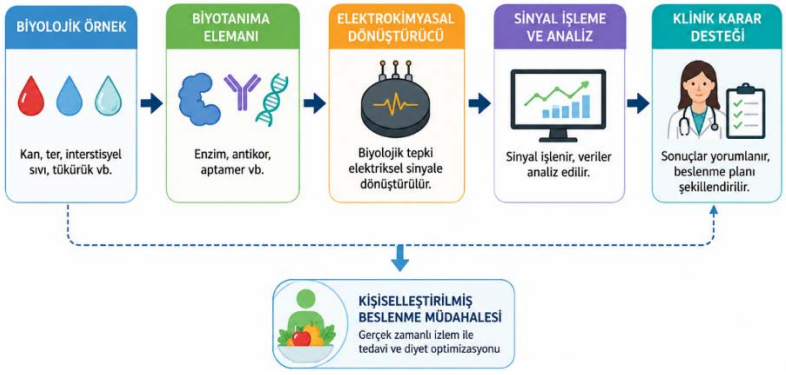
Biyosensör teknolojilerindeki gelişmeler, metabolik izlemin klinik uygulamalardaki yerini önemli ölçüde değiştirmiştir. Biyosensörler, biyolojik tanıma elemanları ile fizikokimyasal dönüştürücüleri bir araya getirerek hedef analitlerin kısa sürede, yüksek duyarlılık ve seçicilikle belirlenmesini sağlayan analitik sistemlerdir (Turner, 2013). Özellikle elektrokimyasal biyosensörler; düşük maliyetleri, taşınabilir yapıları, kısa analiz süreleri ve minyatürleştirilebilir olmaları nedeniyle günümüzde en yaygın kullanılan biyosensör platformları arasında yer almaktadır.

Glukoz biyosensörleri, bu teknolojinin klinikte en başarılı uygulamalarından biri olarak kabul edilmektedir. İlk enzimatik glukoz elektrodunun geliştirilmesinden günümüze kadar geçen süreçte sensör teknolojileri önemli ilerlemeler göstermiş; CGM sistemleri, gerçek zamanlı ölçüm yapan giyilebilir cihazlar ve yapay pankreas sistemleri diyabet yönetiminin temel bileşenleri hâline gelmiştir (Clark & Lyons, 1962; Heinemann ve ark., 2018). Bunun yanında laktat, keton, ürik asit, kolesterol ve amino asit biyosensörleri de egzersiz metabolizması, ketojenik diyetler, hiperürisemi, dislipidemiler ve protein metabolizmasının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Giyilebilir biyosensörlerin geliştirilmesi, klinik beslenmede sürekli metabolik izlemi mümkün kılan yeni bir dönemin başlangıcını oluşturmuştur. Deri yüzeyine yerleştirilen sensörler aracılığıyla ter, interstisyel sıvı, gözyaşı ve tükürük gibi biyolojik örneklerden kesintisiz veri elde edilerek metabolik değişimler gerçek zamanlı izlenebilmektedir (Kim, Campbell, de Ávila ve Wang, 2019). Bu sistemlerden elde edilen verilerin yapay zekâ ve makine öğrenmesi algoritmalarıyla değerlendirilmesi ise bireyin genetik özellikleri, fiziksel aktivite

düzeyi, bağırsak mikrobiyotası ve metabolik profili ile bütüncül biçimde analiz edilmesine olanak sağlayarak kişiselleştirilmiş beslenme yaklaşımlarını desteklemektedir.

Bununla birlikte biyosensörlerin klinik beslenme uygulamalarına tam olarak entegre edilebilmesi için sensör doğruluğu, uzun dönem stabilite, biyouyumluluk, kalibrasyon gereksinimi, veri güvenliği ve maliyet gibi teknik sorunların çözüme kavuşturulması gerekmektedir. Ayrıca farklı hasta gruplarında standardizasyonun sağlanması ve uluslararası klinik rehberlerle uyumlu kullanım protokollerinin geliştirilmesi önemini korumaktadır. Nanoteknoloji, grafen ve diğer iki boyutlu nanomalzemeler, iletken polimerler, metal-organik kafes yapıları (MOF), mikroakışkan sistemler ve kablosuz iletişim teknolojilerindeki ilerlemeler ise biyosensörlerin duyarlılığını ve seçiciliğini artırarak çoklu metabolitlerin aynı platform üzerinde eş zamanlı analiz edilmesine olanak sağlamaktadır.



Şekil 1. Klinik beslenmede biyosensörlerin genel çalışma prensibi

2. KLİNİK BESLENMEDE GLUKOZ HOMEOSTAZI VE METABOLİT İZLEMİNİN ÖNEMİ

Glukoz homeostazı, organizmanın enerji gereksinimini karşılamak amacıyla kan glukoz düzeyinin fizyolojik sınırlar içinde tutulmasını sağlayan dinamik bir düzenleme mekanizmasıdır. Bu süreç; başta insülin ve glukagon olmak üzere çeşitli hormonların, karaciğer, pankreas, iskelet kası ve yağ dokusu arasındaki koordineli etkileşimi ile sürdürülmektedir (Hall & Hall, 2021). Sağlıklı bireylerde açlık ve tokluk dönemlerinde oluşan metabolik değişimlere rağmen plazma glukoz düzeyi dar bir aralıkta korunurken, bu dengenin bozulması diyabet mellitus, obezite, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde önemli rol oynamaktadır (American Diabetes Association [ADA], 2025).

Klinik beslenme uygulamalarında glukoz homeostazının değerlendirilmesi, bireyin metabolik durumunun belirlenmesi ve uygun beslenme tedavisinin planlanmasının temel basamaklarından biridir. Özellikle diyabetli bireylerde, yoğun bakım hastalarında, yaşlılarda ve metabolik hastalığı bulunan kişilerde glisemik kontrolün sağlanması; komplikasyon riskinin azaltılması, tedavi etkinliğinin artırılması ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır (Evert ve ark., 2024). Bu nedenle klinik beslenme uygulamaları yalnızca enerji ve besin ögesi gereksinimlerinin karşılanmasını değil, metabolik parametrelerin düzenli izlenmesini de kapsamaktadır.

Glisemik kontrolün değerlendirilmesinde açlık plazma glukozu, postprandiyal glukoz ve glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c) en sık kullanılan laboratuvar parametreleridir. HbA1c son iki ila üç aylık ortalama glisemik durumu yansıtan güvenilir bir biyobelirteç olmasına rağmen, gün içindeki glukoz

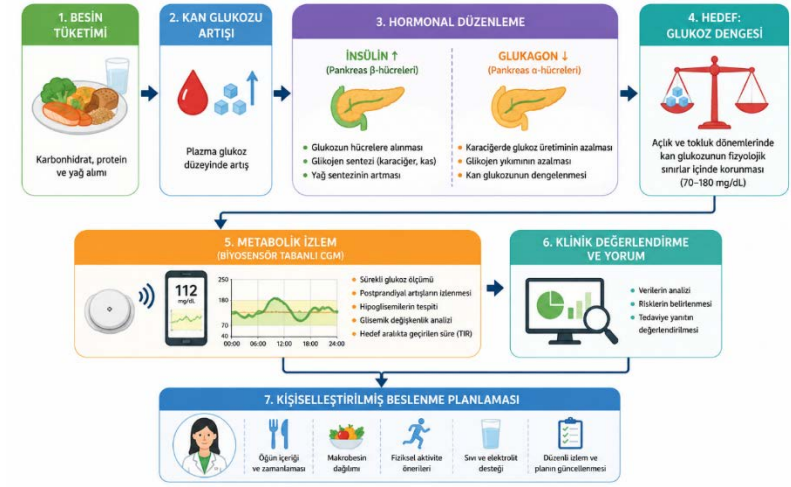
dalgalanmalarını gösterememektedir (American Diabetes Association [ADA], 2025). Glisemik değişkenliğin oksidatif stres, inflamasyon ve vasküler komplikasyonlarla ilişkili olduğunun gösterilmesi, metabolik izlemin yalnızca tek zamanlı laboratuvar ölçümleriyle değerlendirilmesinin yetersiz kalabileceğini ortaya koymuştur (Battelino ve ark., 2019).

Bu gereksinim doğrultusunda geliştirilen biyosensör tabanlı CGM, klinik beslenmede önemli bir yenilik oluşturmuştur. İnterstisyel sıvıdaki glukoz düzeyini gün boyunca düzenli aralıklarla ölçen bu sistemler; ortalama glukoz düzeyinin yanı sıra postprandiyal glukoz artışları, gece hipoglisemileri, glisemik değişkenlik ve hedef aralıkta geçirilen süre (Time in Range, TIR) gibi klinik açıdan değerli parametrelerin izlenmesine olanak sağlamaktadır (Battelino ve ark., 2019). Bu veriler, beslenme tedavisinin bireyselleştirilmesine ve metabolik kontrolün daha etkin yönetilmesine önemli katkı sağlamaktadır.

Metabolik izlem yalnızca glukoz ile sınırlı değildir. Laktat, keton cisimleri, ürik asit, kolesterol ve bazı amino asitler de enerji metabolizmasının değerlendirilmesinde önemli biyobelirteçlerdir. Laktat düzeyi özellikle yoğun bakım hastalarında ve ağır egzersiz sonrasında doku perfüzyonunun değerlendirilmesinde kullanılırken, β-hidroksibütirat başta olmak üzere keton cisimleri ketojenik diyet uygulamaları ve diyabetik ketoasidozun izlenmesinde önemli bilgiler sunmaktadır (Nichols ve ark., 2023). Ürik asit ve lipid metabolizmasına ilişkin biyobelirteçler ise kardiyometabolik risk değerlendirmesinde klinik karar sürecini desteklemektedir.

Elektrokimyasal biyosensörlerdeki gelişmeler, metabolit analizini laboratuvar ortamının dışına taşıyarak hasta başında ve evde güvenilir ölçüm yapılabilmesini mümkün kılmıştır (Turner, 2013). Özellikle giyilebilir biyosensörler sayesinde ter, interstisyel sıvı ve tükürük gibi biyolojik örneklerden sürekli veri

elde edilmesi, bireyin metabolik yanıtlarının gerçek zamanlı izlenmesini sağlamaktadır (Kim, Campbell, de Ávila ve Wang, 2019). Bunun yanında CGM sistemlerinden elde edilen verilerin beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite düzeyi ve bireysel metabolik özelliklerle birlikte değerlendirilmesi, kişiselleştirilmiş beslenme programlarının geliştirilmesine olanak tanımaktadır. Aynı besine verilen glisemik yanıtların bireyler arasında farklılık göstermesi, bu yaklaşımın özellikle diyabet ve obezite yönetimindeki önemini daha da artırmaktadır (Zeevi ve ark., 2015).



Şekil 2. Klinik beslenmede glukoz homeostazının düzenlenmesi ve CGM verilerinin kişiselleştirilmiş beslenme planlamasına katkısı

3. GLUKOZ BİYOSENSÖRLERİ

Glukoz biyosensörleri, biyosensör teknolojisinin klinik uygulamalardaki en başarılı örneklerinden biri olup diyabet mellitusun tanı, izlem ve tedavi süreçlerinde önemli bir dönüşüm sağlamıştır. Diyabet prevalansındaki artış, glukoz düzeyinin hızlı, doğru ve güvenilir biçimde ölçülmesine yönelik teknolojilere olan gereksinimi artırmış; bu doğrultuda geliştirilen sistemler

laboratuvar tabanlı analizlerden taşınabilir glukometrelere ve günümüzde CGM sistemlerine kadar geniş bir gelişim göstermiştir (Clark & Lyons, 1962; Turner, 2013; Teymourian, Barfidokht, & Wang, 2020).

Glukoz biyosensörlerinin çalışma prensibi, glukoz molekülünün seçici bir biyolojik tanıma elemanı tarafından tanınması ve oluşan biyokimyasal reaksiyonun elektriksel sinyale dönüştürülmesine dayanmaktadır. Ticari sistemlerde biyotanıma elemanı olarak çoğunlukla glukoz oksidaz (GOx) veya glukoz dehidrogenaz (GDH) enzimleri kullanılmaktadır. GOx enzimi, β-D-glukozun glukonolaktona oksidasyonunu katalizleyerek hidrojen peroksit oluşumunu sağlar ve elektrot yüzeyinde meydana gelen akım değişimi glukoz konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak ölçülür (Teymourian ve ark., 2020).

Glukoz biyosensörleri teknolojik gelişimleri açısından dört nesilde değerlendirilmektedir. Birinci nesil sensörlerde oksijen doğal elektron alıcısı olarak kullanılırken hidrojen peroksit ölçülmektedir. Ancak çözünmüş oksijen miktarı ve elektroaktif bileşiklerin girişimleri ölçüm doğruluğunu sınırlandırmaktadır. İkinci nesilde ferrosen türevleri, ferrisiyanür ve osmiyum kompleksleri gibi mediatörler kullanılarak elektron transferi hızlandırılmış ve daha güvenilir ölçümler elde edilmiştir. Üçüncü nesil biyosensörlerde enzim ile elektrot arasında doğrudan elektron transferi hedeflenmiş, böylece biyouyumluluk artırılarak sürekli ölçümler için daha uygun platformlar geliştirilmiştir. En güncel yaklaşımı temsil eden dördüncü nesil enzimsiz biyosensörlerde ise metal ve metal oksit nanomalzemeler kullanılarak glukozun doğrudan elektrokatalitik oksidasyonu gerçekleştirilmektedir (Rassaei ve ark., 2020; Teymourian ve ark., 2020).

Elektrokimyasal glukoz biyosensörleri; amperometrik, potansiyometrik, voltametrik ve empedimetrik ölçüm

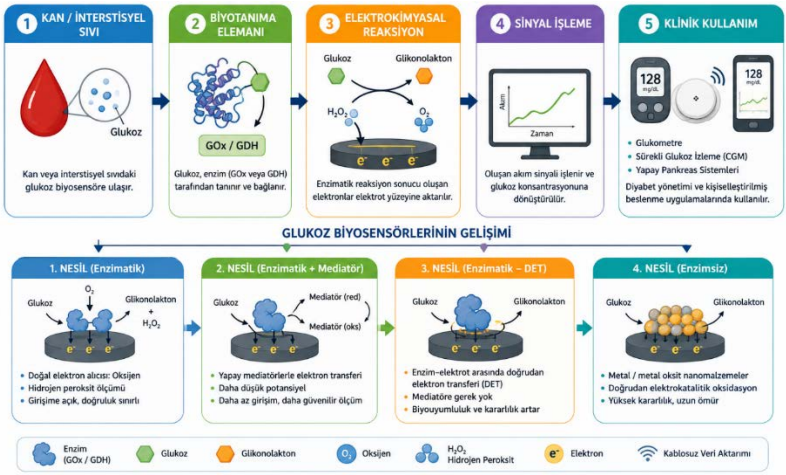
tekniklerinden yararlanmaktadır. Ticari glukometrelerde çoğunlukla amperometrik yöntem tercih edilirken, araştırma amaçlı geliştirilen yeni nesil sistemlerde diferansiyel puls voltametrisi (DPV), kare dalga voltametrisi (SWV) ve elektrokimyasal empedans spektroskopisi (EIS) gibi yöntemler kullanılmaktadır. Bu teknikler özellikle düşük glukoz konsantrasyonlarının belirlenmesinde yüksek analitik performans sunmaktadır (Wang, 2008; Teymourian ve ark., 2020).

Nanoteknolojideki ilerlemeler glukoz biyosensörlerinin analitik performansını önemli ölçüde artırmıştır. Grafen, karbon nanotüpler, altın ve platin nanopartiküller, MXene yapıları ile iletken polimerler; yüksek elektriksel iletkenlikleri, geniş yüzey alanları ve biyouyumlulukları sayesinde enzim immobilizasyonunu kolaylaştırmakta, elektron transferini hızlandırmakta ve sensörlerin duyarlılığı ile uzun dönem kararlılığını artırmaktadır. Özellikle grafen tabanlı hibrit nanokompozitler ve karbon nanotüp destekli elektrotlar glukoz tayininde daha düşük tespit limitleri ve daha yüksek seçicilik sağlamaktadır (Rassaei ve ark., 2020; Saha, Del Caño, Yin, & Wang, 2023).

Klinik beslenme açısından glukoz biyosensörleri yalnızca diyabet yönetiminde değil; bireylerin farklı besinlere verdikleri glisemik yanıtların değerlendirilmesi, enteral ve parenteral beslenmenin izlenmesi ve kişiselleştirilmiş beslenme programlarının oluşturulmasında da kullanılmaktadır. CGM verileri sayesinde besinlerin ve öğün düzenlerinin oluşturduğu glisemik değişiklikler ayrıntılı olarak analiz edilerek bireye özgü beslenme stratejileri geliştirilebilmektedir (Saha ve ark., 2023).

Araştırmaların odak noktalarından biri de ter, gözyaşı, tükürük ve interstisyel sıvı gibi alternatif biyolojik örneklerden glukoz tayinidir. Bu yaklaşım invaziv kan örneklemesine olan gereksinimi azaltma potansiyeli taşımakla birlikte, biyolojik

sıvılar arasındaki glukoz farklılıkları nedeniyle kalibrasyon ve klinik doğruluk konularındaki çalışmalar devam etmektedir. Ayrıca kablosuz veri aktarımı, mobil sağlık uygulamaları ve yapay zekâ destekli analiz sistemleri ile entegrasyon, glukoz biyosensörlerini metabolik durumun gerçek zamanlı izlenmesini sağlayan akıllı sağlık platformlarına dönüştürmektedir. Çoklu biyobelirteç analizi yapabilen ve kapalı döngü insülin sistemleriyle entegre çalışan yeni nesil biyosensörlerin klinik beslenme uygulamalarında daha yaygın kullanılacağı öngörülmektedir (Saha ve ark., 2023; Teymourian ve ark., 2020).



Şekil 3. Elektrokimyasal Glukoz Biyosensörünün Çalışma Prensibi ve Gelişim Süreci

4. SÜREKLİ GLUKOZ İZLEME SİSTEMLERİ

CGM sistemleri, diyabet yönetiminde son yılların en önemli teknolojik gelişmelerinden biri olarak kabul edilmektedir. Geleneksel parmak ucu kapiller kan glukoz ölçümleri yalnızca belirli zaman noktalarındaki glukoz düzeyini gösterirken, CGM sistemleri interstisyel sıvıdaki glukoz konsantrasyonunu gün boyunca düzenli aralıklarla ölçerek bireyin glisemik profilini gerçek zamanlı olarak ortaya koymaktadır. Böylece hipoglisemi

ve hiperglisemi atakları, postprandiyal glukoz değişimleri ve glisemik değişkenlik ayrıntılı biçimde değerlendirilebilmektedir (Battelino ve ark., 2019; American Diabetes Association [ADA], 2025).

CGM sistemleri üç temel bileşenden oluşmaktadır: deri altına yerleştirilen elektrokimyasal sensör, sensörden elde edilen verileri kablosuz olarak ileten verici (transmitter) ve verilerin görüntülendiği alıcı cihaz veya mobil uygulama. Günümüzde kullanılan sensörlerin büyük bölümü glukoz oksidaz temelli elektrokimyasal biyosensörlerdir. Sensör yüzeyinde gerçekleşen enzimatik reaksiyon sonucunda oluşan elektriksel sinyal glukoz konsantrasyonu ile orantılı olarak dijital verilere dönüştürülmektedir. Çoğu sistem 5–15 dakikalık aralıklarla ölçüm yaparak gün boyunca yüzlerce glukoz değeri sunmaktadır (Heinemann ve ark., 2020).

Teknolojik özelliklerine göre CGM sistemleri gerçek zamanlı sürekli glukoz izleme (real-time CGM, rtCGM) ve aralıklı taramalı glukoz izleme (intermittently scanned CGM, isCGM) olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. rtCGM sistemleri glukoz verilerini sürekli olarak kullanıcıya iletir ve önceden belirlenen eşik değerlerde hipoglisemi veya hiperglisemi uyarıları verebilir. Buna karşılık isCGM sistemlerinde verilerin görüntülenebilmesi için sensörün okuyucu cihaz veya akıllı telefon ile taranması gerekmektedir. Her iki sistem de klasik parmak ucu ölçümlerine kıyasla daha ayrıntılı glisemik bilgi sunarken, özellikle rtCGM sistemlerinin ciddi hipoglisemi riskini azaltmada önemli avantaj sağladığı bildirilmektedir (Danne ve ark., 2017).

CGM teknolojisinin klinik uygulamalara kazandırdığı en önemli göstergelerden biri TIR kavramıdır. Uluslararası Uzlaşı Raporu'na göre çoğu diyabetli erişkinde glukoz düzeyinin 70–180 mg/dL aralığında geçen sürenin toplam zamanın en az %70'ini

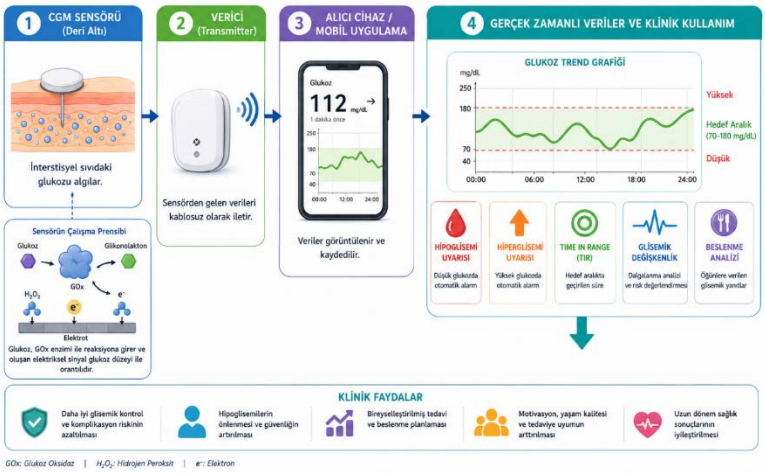
oluşturması önerilmektedir. HbA1c'nin aksine TIR, gün içindeki glisemik dalgalanmaları da yansıttığından metabolik kontrolün daha kapsamlı değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır (Battelino ve ark., 2019).

Klinik beslenme açısından CGM sistemleri, bireylerin farklı besinlere verdikleri glisemik yanıtların ayrıntılı biçimde değerlendirilmesini mümkün kılmıştır. Aynı miktarda karbonhidrat içeren besinlerin farklı bireylerde farklı glisemik yanıtlar oluşturabilmesi, kişiselleştirilmiş beslenme yaklaşımlarının önemini artırmıştır. CGM verileri; beslenme alışkanlıkları, öğün düzeni ve fiziksel aktivite ile birlikte değerlendirildiğinde bireye özgü beslenme programlarının oluşturulmasına katkı sağlamaktadır. Bu yaklaşımın özellikle prediyabet, gestasyonel diyabet ve metabolik sendromlu bireylerde glisemik kontrolü iyileştirdiği bildirilmektedir (Zeevi ve ark., 2015; ADA, 2025).

CGM sistemlerinin bazı sınırlılıkları da bulunmaktadır. İnterstisyel sıvının ölçülmesi nedeniyle kan glukozu ile sensör glukozu arasında özellikle hızlı glisemik değişim dönemlerinde fizyolojik bir gecikme oluşabilmektedir. Ayrıca sensör ömrü, maliyet, yapışkan materyallere bağlı cilt reaksiyonları ve kalibrasyon gereksinimi yaygın kullanımın önündeki başlıca engellerdir. Bununla birlikte yeni nesil fabrikasyon kalibrasyonlu sensörler, biyouyumlu membran teknolojileri ve daha uzun kullanım ömrü sunan sistemler bu sorunların önemli ölçüde azaltılmasını sağlamıştır (Heinemann ve ark., 2020).

Günümüzde CGM sistemleri yalnızca glukoz ölçümü yapan cihazlar olmaktan çıkmış; insülin pompaları, mobil sağlık uygulamaları ve yapay zekâ destekli karar destek sistemleri ile bütünleşen dijital sağlık platformlarına dönüşmüştür. Özellikle kapalı döngü insülin uygulamalarında CGM verileri insülin dozunun otomatik olarak ayarlanmasını sağlayarak metabolik

kontrolü iyileştirmektedir. Gelecekte çoklu metabolit analizi yapabilen biyosensörlerle entegrasyonun, klinik beslenmede daha hassas ve bireyselleştirilmiş metabolik yönetim yaklaşımlarının geliştirilmesine katkı sağlaması beklenmektedir (ADA, 2025; Danne ve ark., 2017).



Şekil 4. CGM Sisteminin Çalışma Prensibi

5. LAKTAT, KETON, ÜRİK ASİT VE DİĞER METABOLİT BİYOSENSÖRLERİ

Glukoz biyosensörleri klinik uygulamalarda en yaygın kullanılan biyosensörler olmakla birlikte, metabolik durumun kapsamlı değerlendirilmesi yalnızca glukoz izlemi ile sınırlı değildir. Enerji metabolizması, oksidatif stres, böbrek fonksiyonları ve kardiyometabolik risk; laktat, keton cisimleri, ürik asit, kolesterol ve çeşitli elektrolitler gibi metabolitlerin dinamik değişimleriyle yakından ilişkilidir. Bu nedenle geliştirilen yeni nesil biyosensör platformları, aynı anda birden fazla metabolitin analizine olanak sağlayarak klinik beslenme ve kişiselleştirilmiş sağlık uygulamalarında önemli avantajlar sunmaktadır (Turner, 2013; Sempionatto ve ark., 2022).

5.1. Laktat Biyosensörleri

Laktat, anaerobik glikolizin temel son ürünü olup enerji metabolizmasının önemli biyobelirteçlerinden biridir. Yoğun fiziksel aktivite, doku hipoksisi, sepsis ve kritik hastalıklar sırasında düzeyi belirgin biçimde artmaktadır. Bu nedenle serum laktat düzeyi özellikle yoğun bakım hastalarında prognozun değerlendirilmesi, septik şokun erken tanısı ve tedavi yanıtının izlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Singer ve ark., 2016).

Laktat biyosensörlerinde çoğunlukla laktat oksidaz (LOx) veya laktat dehidrogenaz (LDH) enzimleri biyotanıma elemanı olarak kullanılmaktadır. Enzimatik reaksiyon sonucunda oluşan hidrojen peroksit veya elektron transferi elektrokimyasal olarak ölçülerek laktat konsantrasyonu belirlenmektedir. Giyilebilir laktat sensörleri sayesinde ter örneklerinden noninvaziv ölçüm yapılabilmesi, özellikle sporcu beslenmesi ve egzersiz fizyolojisinde önemli kullanım alanı oluşturmuştur (Kim, Campbell, de Ávila ve Wang, 2019).

5.2. Keton Biyosensörleri

Keton cisimleri; β-hidroksibütirat (β-HB), asetoasetat ve aseton olmak üzere üç temel bileşenden oluşmaktadır. Uzun süreli açlık, ketojenik diyet, karbonhidrat kısıtlaması veya insülin eksikliği durumlarında keton sentezi artmaktadır. Klinik beslenmede β-HB düzeyinin izlenmesi; ketojenik diyetlerin etkinliğinin değerlendirilmesi ve diyabetik ketoasidozun erken tanısı açısından önemli bilgiler sağlamaktadır (McDonald, 2021).

Elektrokimyasal keton biyosensörlerinde çoğunlukla β-hidroksibütirat dehidrogenaz enzimi kullanılmaktadır. Günümüzde taşınabilir cihazlarla kapiller kandan hızlı β-HB ölçümü yapılabilmekte, ayrıca nefes asetonu biyosensörleri invaziv olmayan alternatif yöntemler olarak geliştirilmektedir. Bununla birlikte nefes asetonu ile kan keton düzeyleri arasındaki

değişkenlik nedeniyle klinik standardizasyon çalışmaları devam etmektedir (Sempionatto ve ark., 2022).

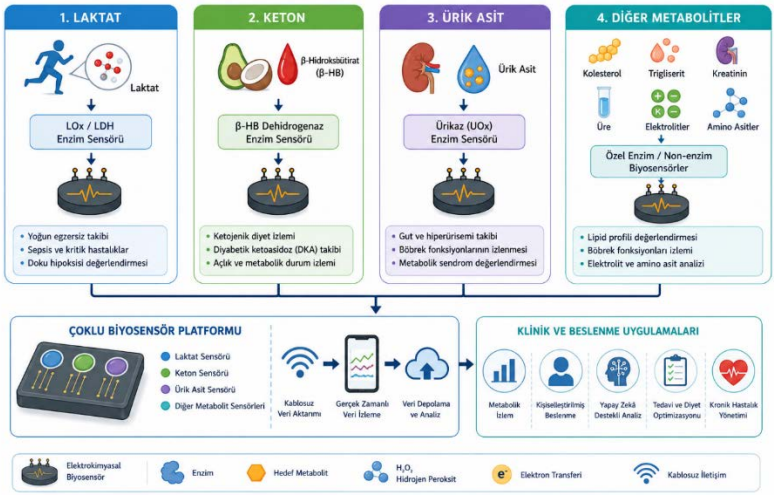
5.3. Ürik Asit Biyosensörleri

Ürik asit, pürin metabolizmasının son ürünü olup yüksek düzeyleri hiperürisemi, gut hastalığı, kronik böbrek hastalığı ve kardiyovasküler komplikasyonlarla ilişkilendirilmektedir. Ayrıca obezite, insülin direnci ve metabolik sendrom gelişiminde de önemli biyobelirteçlerden biri olarak kabul edilmektedir (Johnson ve ark., 2018).

Ürik asit biyosensörleri genellikle ürikaz (urate oxidase) enzimi kullanılarak geliştirilmektedir. Enzimatik reaksiyon sonucunda oluşan hidrojen peroksidin elektrokimyasal ölçümü temel analiz prensibini oluşturmaktadır. Nanomalzeme destekli elektrotlar sayesinde daha yüksek seçicilik ve daha düşük tespit limitleri elde edilirken, ter ve tükürük gibi alternatif biyolojik örneklerden ürik asit tayinine yönelik çalışmalar da hız kazanmıştır (Teymourian, Barfidokht ve Wang, 2020).

5.4. Diğer Metabolit Biyosensörleri ve Çoklu Analiz Platformları

Klinik beslenmede kolesterol, trigliserit, kreatinin, üre ve çeşitli amino asitlerin izlenmesi de metabolik profilin değerlendirilmesinde önem taşımaktadır. Mikroakışkan sistemler ve çoklu elektrot platformlarının geliştirilmesiyle aynı biyolojik örnekten glukoz, laktat, ürik asit ve elektrolitlerin eş zamanlı analiz edilmesi mümkün hâle gelmiştir. Bu çoklu biyobelirteç yaklaşımı, kişiselleştirilmiş beslenme uygulamalarında ve kronik hastalık yönetiminde metabolik durumun daha kapsamlı değerlendirilmesine katkı sağlamaktadır (Sempionatto ve ark., 2022; Wang ve ark., 2022).



Şekil 5. Klinik Beslenmede Metabolit Biyosensörleri

6. GİYİLEBİLİR BİYOSENSÖRLER

Giyilebilir biyosensörler, fizyolojik ve biyokimyasal parametrelerin gerçek zamanlı, sürekli ve noninvaziv veya minimal invaziv olarak izlenmesini sağlayan yeni nesil analitik sistemlerdir. Mikroelektronik, nanoteknoloji, esnek elektronikler ve kablosuz iletişim teknolojilerindeki gelişmeler sayesinde bu sensörler, laboratuvar ortamına bağımlı analizlerden bireyin günlük yaşamına entegre edilen dijital sağlık platformlarına dönüşmüştür. Özellikle diyabet yönetimi, sporcu beslenmesi, kronik hastalıkların takibi ve kişiselleştirilmiş beslenme uygulamalarında metabolik durumun dinamik olarak değerlendirilmesine önemli katkılar sağlamaktadır (Kim, Campbell, de Ávila ve Wang, 2019; Wang, Wang, Huang ve Xu, 2022).

Giyilebilir biyosensörlerin çalışma prensibi, biyolojik örneklerden elde edilen analitik verilerin biyolojik tanıma elemanları ile algılanması ve bu sinyallerin elektrokimyasal, optik veya mekanik dönüştürücüler aracılığıyla dijital verilere

çevrilmesine dayanmaktadır. Günümüzde en yaygın kullanılan yaklaşım elektrokimyasal algılamadır. Bu yöntemin tercih edilmesinde yüksek duyarlılık, düşük enerji tüketimi, kolay minyatürleştirilebilmesi ve taşınabilir cihazlara entegrasyon kolaylığı etkili olmaktadır (Turner, 2013; Heikenfeld ve ark., 2019).

Bu sistemlerde analiz edilen biyolojik örnekler arasında interstisyel sıvı, ter, tükürük ve gözyaşı yer almaktadır. İnterstisyel sıvı, CGM temelini oluştururken; ter biyosensörleri glukoz, laktat, sodyum, potasyum ve kortizol gibi biyobelirteçlerin noninvaziv analizine olanak sağlamaktadır. Özellikle sporcu beslenmesi ve egzersiz fizyolojisinde bu sensörler; hidrasyon durumu, elektrolit dengesi ve metabolik yanıtların değerlendirilmesinde önemli bilgiler sunmaktadır (Kim ve ark., 2019; Heikenfeld ve ark., 2019).

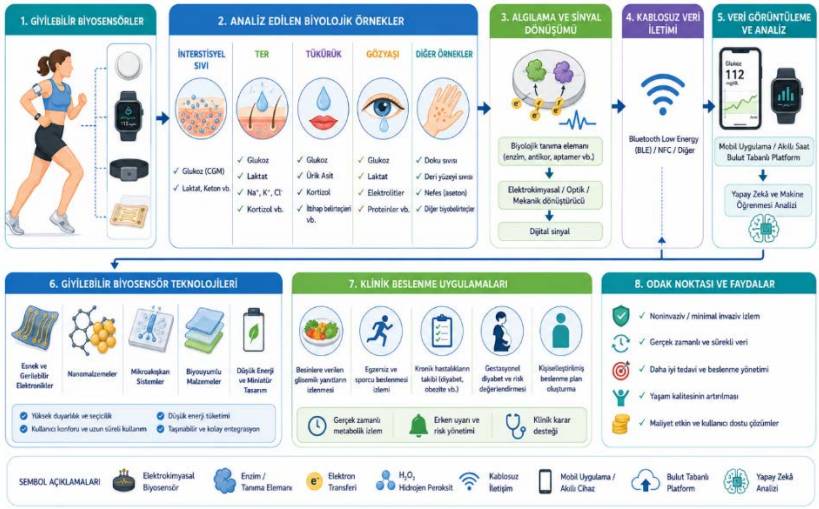
Esnek ve gerilebilir elektronik teknolojilerindeki gelişmeler, giyilebilir biyosensörlerin mekanik dayanıklılığını ve kullanıcı konforunu önemli ölçüde artırmıştır. PDMS, poliimid, poliüretan ve iletken polimerler gibi biyouyumlu malzemeler kullanılarak geliştirilen sensör platformları cilt yüzeyine uyum sağlayabilmekte ve uzun süreli ölçümlerde doğruluğunu koruyabilmektedir. Ayrıca grafen, karbon nanotüpler, altın nanopartiküller ve MXene gibi nanomalzemeler elektrot yüzey alanını artırarak elektron transferini hızlandırmakta ve sensör performansını geliştirmektedir (Bandodkar ve Wang, 2014; Wang ve ark., 2022).

Klinik beslenme açısından en önemli avantajlardan biri, bireysel metabolik yanıtların sürekli izlenebilmesidir. Giyilebilir glukoz sensörlerinden elde edilen verilerin besin tüketimi, fiziksel aktivite, uyku düzeni ve ilaç kullanımı ile birlikte değerlendirilmesi, kişiye özgü beslenme stratejilerinin oluşturulmasına olanak sağlamaktadır. Bu yaklaşım özellikle

diyabet, obezite ve metabolik sendrom gibi kronik hastalıkların yönetiminde daha etkin beslenme müdahalelerinin planlanmasını desteklemektedir (Zeevi ve ark., 2015; American Diabetes Association [ADA], 2025).

Bir diğer önemli özellik ise kablosuz iletişim teknolojileri sayesinde akıllı telefonlar, akıllı saatler ve bulut tabanlı sağlık platformları ile entegre çalışabilmeleridir. Bluetooth Low Energy (BLE), Yakın Alan İletişimi (NFC) ve benzeri iletişim protokolleri aracılığıyla sensör verileri gerçek zamanlı olarak mobil uygulamalara aktarılabilmektedir. Yapay zekâ ve makine öğrenmesi algoritmalarının entegrasyonu sayesinde yalnızca mevcut metabolik durum izlenmekle kalmamakta, gelecekte oluşabilecek glisemik değişiklikler tahmin edilerek bireyselleştirilmiş öneriler de sunulabilmektedir (Wang ve ark., 2022).

Bununla birlikte, giyilebilir biyosensörlerin yaygın kullanımının önünde bazı teknik ve klinik sınırlılıklar bulunmaktadır. Sensör stabilitesi, biyolojik örneklerdeki girişim yapan maddeler, uzun süreli kalibrasyon gereksinimi, cilt iritasyonu ve ölçüm doğruluğundaki bireysel farklılıklar üzerinde çalışmalar sürmektedir. Ayrıca ter ve tükürük gibi biyolojik sıvılardaki metabolit düzeylerinin kan konsantrasyonlarıyla her zaman tam uyum göstermemesi, klinik yorumlamada dikkate alınması gereken önemli bir kısıtlılık olarak değerlendirilmektedir (Heikenfeld ve ark., 2019).



Şekil 6. Giyilebilir Biyosensörlerin Klinik Beslenmede Kullanımı

7. KLİNİK BESLENME UYGULAMALARINDA BİYOSENSÖRLERİN KULLANIMI

Biyosensör teknolojilerindeki gelişmeler, klinik beslenme uygulamalarında bireylerin metabolik durumlarının gerçek zamanlı ve daha ayrıntılı biçimde değerlendirilmesini mümkün hâle getirmiştir. Geleneksel beslenme değerlendirme yöntemleri antropometrik ölçümler, biyokimyasal analizler ve diyet kayıtları gibi belirli zaman noktalarında elde edilen verilere dayanırken, biyosensörler metabolik değişikliklerin sürekli izlenmesine olanak sağlamaktadır. Bu yaklaşım özellikle diyabet, obezite, metabolik sendrom, kritik hastalıklar ve klinik malnütrisyon gibi durumlarda beslenme tedavisinin daha etkin planlanmasını desteklemektedir (Turner, 2013; American Diabetes Association [ADA], 2025).

Klinik beslenmede biyosensörlerin en yaygın kullanım alanı CGM'dir. CGM sistemleri sayesinde bireylerin öğünlere verdikleri glisemik yanıtlar ayrıntılı olarak değerlendirilebilmekte; yalnızca açlık ve tokluk glukoz düzeyleri

değil, glisemik değişkenlik, TIR ve hipoglisemi sıklığı gibi parametreler de izlenebilmektedir. Elde edilen veriler, karbonhidrat miktarı, öğün zamanlaması ve besin bileşiminin metabolik yanıt üzerindeki etkilerini ortaya koyarak beslenme tedavisinin bireye özgü planlanmasına katkı sağlamaktadır (Battelino ve ark., 2019).

Araştırmalar, aynı besinlerin farklı bireylerde farklı glisemik yanıtlar oluşturabileceğini göstermektedir. Bu farklılıklar; genetik yapı, bağırsak mikrobiyotası, fiziksel aktivite düzeyi ve metabolik özelliklerden etkilenmektedir. Zeevi ve arkadaşları (2015), biyosensörlerden elde edilen sürekli verilerin makine öğrenmesi algoritmalarıyla analiz edilmesi sayesinde kişiselleştirilmiş beslenme programlarının metabolik kontrolü iyileştirebildiğini göstermiştir. Bu nedenle biyosensör verileri, kişiselleştirilmiş beslenme yaklaşımlarının temel bileşenlerinden biri olarak kabul edilmektedir.

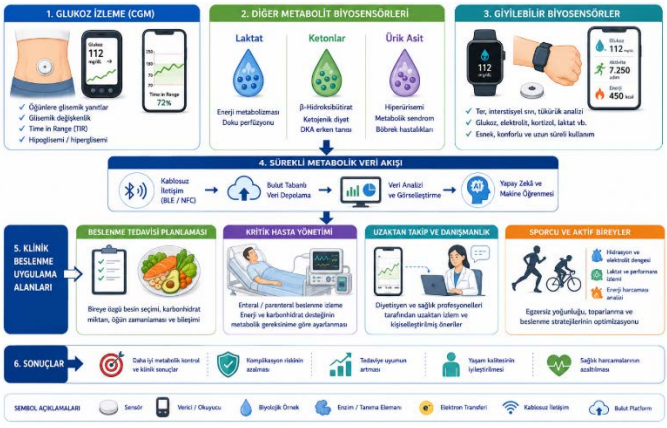
Glukozun yanı sıra laktat, keton cisimleri ve ürik asit gibi metabolitlerin biyosensörlerle izlenmesi de klinik beslenmeye önemli katkılar sağlamaktadır. Laktat düzeyi enerji metabolizması ve doku perfüzyonunun değerlendirilmesinde, keton biyosensörleri ketojenik diyetlerin etkinliği ile diyabetik ketoasidozun erken tanısında, ürik asit biyosensörleri ise hiperürisemi, metabolik sendrom ve böbrek hastalıklarının izlenmesinde kullanılmaktadır (Johnson ve ark., 2018; Sempionatto ve ark., 2022).

Biyosensörlerin önemli kullanım alanlarından biri de enteral ve parenteral beslenme uygulamalarıdır. Özellikle yoğun bakım hastalarında CGM sayesinde enerji ve karbonhidrat desteği hastanın metabolik gereksinimlerine göre daha hassas biçimde düzenlenebilmekte, hiperglisemi ve hipoglisemi riski azaltılabilmektedir. Bu yaklaşım metabolik kontrolün

iyileştirilmesine ve klinik sonuçların olumlu yönde gelişmesine katkı sağlamaktadır (Singer ve ark., 2016).

Giyilebilir biyosensörlerin yaygınlaşmasıyla birlikte klinik beslenme uygulamaları hastane ortamının dışına taşınmıştır. Akıllı saatler, deri üzerine yerleştirilen sensörler ve mobil sağlık uygulamaları aracılığıyla glukoz düzeyi, fiziksel aktivite, enerji harcaması ve bazı biyokimyasal parametreler günlük yaşamda sürekli izlenebilmektedir. Elde edilen veriler sağlık profesyonelleri tarafından uzaktan değerlendirilerek bireye özgü beslenme önerileri geliştirilebilmekte ve tele-sağlık kapsamında sürdürülebilir beslenme danışmanlığı sunulabilmektedir (Kim, Campbell, de Ávila ve Wang, 2019).

Bununla birlikte biyosensörlerin klinik beslenmede yaygın kullanımını etkileyen bazı sınırlılıklar bulunmaktadır. Sensör doğruluğu, biyolojik örneklerdeki girişim yapan maddeler, uzun süreli kalibrasyon gereksinimi, maliyet ve veri güvenliği bu teknolojilerin geliştirilmesi gereken yönleri arasında yer almaktadır. Ayrıca biyosensör verilerinin doğru yorumlanabilmesi için diyetisyenler ve diğer sağlık profesyonellerinin bu teknolojilere ilişkin bilgi ve deneyimlerinin artırılması önem taşımaktadır (Heikenfeld ve ark., 2019).



Şekil 7. Klinik Beslenmede Biyosensörlerin Kullanım Alanları

8. KİŞİSELLEŞTİRİLMİŞ BESLENME VE YAPAY ZEKÂ

Beslenme bilimi uzun yıllar yaş, cinsiyet ve fiziksel aktivite düzeyi gibi genel özelliklere dayalı öneriler geliştirmiştir. Ancak güncel araştırmalar, aynı besinlerin farklı bireylerde farklı metabolik yanıtlar oluşturabildiğini göstermektedir. Bu farklılıklar; genetik yapı, bağırsak mikrobiyotası, epigenetik mekanizmalar, hormonal durum, yaşam tarzı ve metabolik sağlık gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Bu nedenle klinik beslenme, standart önerilerden bireyin fizyolojik özelliklerine göre şekillendirilen kişiselleştirilmiş beslenme yaklaşımına yönelmektedir (Ordovas ve ark., 2018; Zeevi ve ark., 2015).

Bu yaklaşımın temelini, bireyin metabolik durumunu gerçek zamanlı izleyebilen biyosensör teknolojileri oluşturmaktadır. CGM sistemleri, giyilebilir biyosensörler ve çoklu metabolit analiz platformları sayesinde glukoz, laktat, keton cisimleri ve diğer biyobelirteçler günlük yaşam boyunca izlenebilmektedir. Bu sistemlerden elde edilen veriler, bireyin besinlere verdiği metabolik yanıtların ayrıntılı biçimde değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır (Kim, Campbell, de Ávila ve Wang, 2019; Sempionatto ve ark., 2022).

Biyosensörlerden elde edilen büyük veri kümelerinin analizinde yapay zekâ ve makine öğrenmesi algoritmaları önemli bir rol üstlenmektedir. Bu algoritmalar; glukoz profilleri, beslenme kayıtları, fiziksel aktivite, uyku düzeni ve diğer klinik verileri birlikte değerlendirerek bireyin metabolik yanıtlarını tahmin edebilmekte ve kişiye özgü beslenme önerileri oluşturabilmektedir (Topol, 2019).

Kişiselleştirilmiş beslenme alanındaki öncü çalışmalardan biri Zeevi ve arkadaşları (2015) tarafından gerçekleştirilmiştir. Araştırmacılar, CGM verileri, bağırsak mikrobiyotası, antropometrik ölçümler ve yaşam tarzı verilerini makine

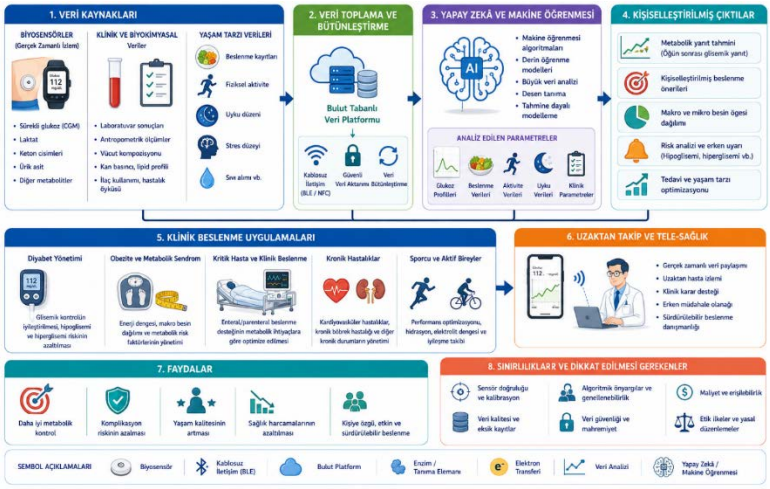
öğrenmesi algoritmalarıyla analiz ederek bireylerin yemek sonrası glisemik yanıtlarını yüksek doğrulukla tahmin etmişlerdir. Elde edilen bulgular, aynı besinin farklı bireylerde farklı metabolik etkiler oluşturabileceğini ortaya koymuş ve kişiselleştirilmiş beslenmenin bilimsel temelini güçlendirmiştir. Sonraki çalışmalar da yapay zekâ destekli beslenme önerilerinin glisemik kontrolü iyileştirebildiğini ve metabolik risk faktörlerini azaltabildiğini göstermiştir (Ordovas ve ark., 2018).

Yapay zekâ destekli sistemler yalnızca glukoz kontrolüne odaklanmamaktadır. Günümüzde geliştirilen karar destek sistemleri; enerji gereksinimi, makro ve mikro besin ögesi dağılımı, egzersiz düzeyi, ilaç kullanımı ve kronik hastalık öyküsü gibi birçok değişkeni birlikte değerlendirerek diyabet, obezite, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar ve kronik böbrek hastalığı gibi durumlarda bireye özgü beslenme planlarının hazırlanmasına katkı sağlamaktadır (Ordovas ve ark., 2018).

Giyilebilir biyosensörlerin bulut tabanlı sağlık platformlarıyla entegrasyonu uzaktan hasta takibini de kolaylaştırmaktadır. Sensör verileri mobil uygulamalar aracılığıyla sağlık profesyonellerine aktarılabilmekte, yapay zekâ algoritmaları olası hipoglisemi, hiperglisemi veya metabolik bozulmaları önceden tahmin ederek erken uyarılar oluşturabilmektedir. Böylece kronik hastalık yönetiminde erken müdahale ve daha etkin metabolik kontrol mümkün hâle gelmektedir (American Diabetes Association [ADA], 2025).

Bununla birlikte kişiselleştirilmiş beslenme ve yapay zekâ uygulamalarının bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Sensör doğruluğu, veri kalitesi, eksik kayıtlar, algoritmik önyargılar ve farklı popülasyonlarda geliştirilen modellerin genellenebilirliği üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Ayrıca kişisel sağlık verilerinin korunması, veri güvenliği ve etik ilkeler, bu

teknolojilerin güvenilir ve yaygın kullanımında dikkate alınması gereken temel konular arasında yer almaktadır (Topol, 2019).



Şekil 8. Kişiselleştirilmiş Beslenme ve Yapay Zekâ Entegrasyonu

9. SONUÇ

Biyosensör teknolojilerinde son yıllarda kaydedilen gelişmeler, klinik beslenme uygulamalarında metabolik izlemin kapsamını ve etkinliğini önemli ölçüde artırmıştır. Geleneksel laboratuvar analizleri belirli zaman noktalarındaki ölçümlere dayanırken, biyosensörler fizyolojik ve biyokimyasal parametrelerin gerçek zamanlı, sürekli ve yüksek duyarlılıkla izlenmesine olanak sağlamaktadır. Bu gelişmeler özellikle diyabet, obezite, metabolik sendrom ve kardiyometabolik hastalıkların yönetiminde beslenme tedavisinin daha etkin planlanmasını desteklemektedir (Turner, 2013; Teymourian, Barfidokht ve Wang, 2020).

Klinik uygulamalarda en yaygın kullanılan biyosensörler glukoz izleme sistemleridir. CGM teknolojileri sayesinde yalnızca glukoz düzeyi değil; glisemik değişkenlik, hedef aralıkta geçirilen süre (TIR) ve hipoglisemi sıklığı gibi önemli metabolik

göstergeler de değerlendirilebilmektedir. Böylece beslenme tedavileri bireysel metabolik yanıta göre düzenlenebilmekte ve kişiselleştirilmiş beslenme yaklaşımlarının uygulanması kolaylaşmaktadır (Battelino ve ark., 2019).

Metabolik izlemin yalnızca glukoz ile sınırlı olmaması, biyosensör teknolojilerinin önemini daha da artırmaktadır. Laktat, keton cisimleri, ürik asit ve diğer metabolitlere yönelik geliştirilen biyosensörler; enerji metabolizması, böbrek fonksiyonları ve kardiyometabolik riskin daha kapsamlı değerlendirilmesine katkı sağlamaktadır. Özellikle çoklu biyobelirteç analizine olanak veren platformlar sayesinde bireyin metabolik profili bütüncül olarak değerlendirilebilmekte ve beslenme tedavisi daha hassas biçimde planlanabilmektedir (Sempionatto ve ark., 2022).

Nanoteknoloji, esnek elektronikler ve mikroakışkan sistemlerdeki ilerlemeler biyosensörlerin günlük yaşama entegrasyonunu hızlandırmıştır. Giyilebilir biyosensörler sayesinde glukoz ve diğer metabolitler sürekli izlenebilmekte, elde edilen veriler mobil sağlık uygulamaları ve bulut tabanlı sistemler aracılığıyla sağlık profesyonelleriyle paylaşılabilmektedir. Bu gelişmeler, uzaktan hasta takibi ve dijital sağlık uygulamalarının klinik beslenme alanındaki önemini artırmaktadır (Kim, Campbell, de Ávila ve Wang, 2019).

Yapay zekâ ve makine öğrenmesi algoritmalarının biyosensör teknolojileriyle bütünleşmesi, kişiselleştirilmiş beslenme uygulamalarına yeni bir boyut kazandırmıştır. Sürekli metabolik izlemden elde edilen büyük veri kümeleri analiz edilerek bireysel metabolik yanıtlar öngörülebilmekte ve beslenme planları genetik özellikler, bağırsak mikrobiyotası ve yaşam tarzı verileri doğrultusunda optimize edilebilmektedir (Ordovas ve ark., 2018; Zeevi ve ark., 2015).

Bununla birlikte biyosensörlerin klinik beslenmede yaygın kullanımının önünde sensör doğruluğu, uzun dönem stabilite, standardizasyon, maliyet, veri güvenliği ve etik konular gibi çözülmesi gereken önemli sorunlar bulunmaktadır. Ayrıca bu sistemlerden elde edilen verilerin doğru yorumlanabilmesi için diyetisyenler, hekimler ve diğer sağlık profesyonellerinin biyosensör teknolojileri konusunda yeterli bilgi ve deneyime sahip olması gerekmektedir (Topol, 2019).

Sonuç olarak biyosensörler, klinik beslenmede klasik değerlendirme yöntemlerinden sürekli, gerçek zamanlı ve kişiselleştirilmiş metabolik izlem anlayışına geçişi sağlayan yenilikçi teknolojiler olarak öne çıkmaktadır. Giyilebilir sensörler, çoklu metabolit analiz platformları ve yapay zekâ destekli karar sistemlerinin gelişimiyle birlikte biyosensörlerin klinik beslenmedeki rolünün önümüzdeki yıllarda daha da güçleneceği öngörülmektedir. Bu nedenle disiplinler arası iş birliklerinin artırılması ve biyosensör teknolojilerinin güvenli biçimde klinik uygulamalara entegre edilmesi, geleceğin beslenme bilimi açısından stratejik önem taşımaktadır.

Yapay Zekâ Kullanım Beyanı

Bu bölümün hazırlanması sırasında, metnin dil ve anlatımının geliştirilmesi ve bazı görsel materyallerin oluşturulması amacıyla yapay zekâ tabanlı araçlardan yararlanılmıştır. Yapay zekâ araçları tarafından oluşturulan veya düzenlenen içerikler yazar tarafından kontrol edilmiş, bilimsel doğruluğu değerlendirilmiş ve gerekli düzenlemeler yapılmıştır. Bölümde sunulan bilimsel değerlendirmelerin ve nihai içeriğin sorumluluğu yazara aittir.

KAYNAKLAR

American Diabetes Association. (2025). *Standards of care in diabetes—2025*. *Diabetes Care, 48*(Suppl. 1).

Bandodkar, A. J., & Wang, J. (2014). Non-invasive wearable electrochemical sensors: A review. *Trends in Biotechnology, 32*(7), 363–371.

Battelino, T., Danne, T., Bergenstal, R. M., Amiel, S. A., Beck, R., Biester, T., ... Phillip, M. (2019). Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: Recommendations from the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care, 42*(8), 1593–1603.

Clark, L. C., Jr., & Lyons, C. (1962). *Electrode systems for continuous monitoring in cardiovascular surgery*. *Annals of the New York Academy of Sciences, 102*(1), 29–45.

Danne, T., Nimri, R., Battelino, T., Bergenstal, R. M., Close, K. L., DeVries, J. H., ... Phillip, M. (2017). International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care, 40*(12), 1631–1640.

Evert, A. B., Dennison, M., Gardner, C. D., et al. (2024). Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes. *Diabetes Care*.

Hall, J. E., & Hall, M. E. (2021). *Guyton and Hall textbook of medical physiology* (14th ed.). Elsevier.

Heikenfeld, J., Jajack, A., Rogers, J., Gutruf, P., Tian, L., Pan, T., ... Kim, J. (2019). Wearable sensors: Modalities, challenges, and prospects. *Lab on a Chip, 19*(13), 2177–2204.

Heinemann, L., Freckmann, G., Ehrmann, D., Faber-Heinemann, G., Guerra, S., Waldenmaier, D., & Hermanns, N. (2018). Real-time continuous glucose monitoring in adults with

type 1 diabetes. *Journal of Diabetes Science and Technology, 12*(3), 673–682.

Johnson, R. J., Nakagawa, T., Sanchez-Lozada, L. G., Shafiu, M., Sundaram, S., Le, M., ... Kang, D. H. (2013). Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity. *Diabetes, 62*(10), 3307–3315.

Kim, J., Campbell, A. S., de Ávila, B. E. F., & Wang, J. (2019). Wearable biosensors for healthcare monitoring. *Nature Biotechnology, 37*(4), 389–406.

McDonald, T. J. W. (2021). Ketone monitoring in diabetes and ketogenic diets: Clinical applications and future perspectives. *Journal of Diabetes Science and Technology, 15*(5), 1056–1064.

Nichols, J. H., et al. (2023). Point-of-care testing and metabolic monitoring in clinical practice. *Clinica Chimica Acta.*

Ordovas, J. M., Ferguson, L. R., Tai, E. S., & Mathers, J. C. (2018). Personalised nutrition and health. *BMJ, 361*, bmj.k2173.

Rassaei, L., Olthuis, W., Tsujimura, S., Sudhölter, E. J. R., & van den Berg, A. (2020). A critical review of electrochemical glucose sensing: Evolution of biosensor platforms based on advanced nanosystems. *Sensors, 20*(21), 6013.

Saha, T., Del Caño, R., Yin, L., & Wang, J. (2023). Wearable electrochemical glucose sensors in diabetes management: A comprehensive review. *Chemical Reviews, 123*(12), 7854–7889.

Sempionatto, J. R., Moon, J. M., Wang, J., et al. (2022). An epidermal patch for the simultaneous monitoring of multiple biomarkers. *Nature Biomedical Engineering, 6*(11), 1229–1241.

Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., ... Angus, D. C. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, *315*(8), 801–810.

Teymourian, H., Barfidokht, A., & Wang, J. (2020). Electrochemical glucose sensors in diabetes management: An updated review (2010–2020). *Chemical Society Reviews*, *49*(21), 7671–7709.

Topol, E. J. (2019). High-performance medicine: The convergence of human and artificial intelligence. *Nature Medicine*, *25*(1), 44–56.

Turner, A. P. F. (2013). Biosensors: sense and sensibility. *Chemical Society Reviews*, *42*(8), 3184–3196.

Wang, C., Wang, C., Huang, Z., & Xu, S. (2022). Wearable biosensors for continuous physiological and biochemical monitoring. *Chemical Society Reviews*, *51*(10), 3752–3811.

Wang, J. (2008). Electrochemical glucose biosensors. *Chemical Reviews*, *108*(2), 814–825.

Zeevi, D., Korem, T., Zmora, N., et al. (2015). Personalized nutrition by prediction of glycemic responses. *Cell*, *163*(5), 1079–1094.

SPEKTROSKOPİK VE KROMATOGRAFİK SİNYALLERDE ÖN İŞLEME YÖNTEMLERİ

Fatih Mehmet AVCU[1]

1. GİRİŞ

Spektrometreler ve dedektörlerden gelen sinyaller doğrudan kullanılabilir halde değildir. Bu sinyaller saçılmış ışık, faz kaymaları, taban çizgisi kaymaları ve hatta elektronik gürültü içerir. Kalibrasyon modeli kurmadan, sınıflandırma yapmadan ya da basit bir pik alanı hesaplamadan önce bu istenmeyen bileşenlerin ayıklanması gerekir. Sinyal bozulmaları kemometrik çalışmalarda kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Ön işleme seçimi aslında kurulan modelin türünü ve kalitesini belirleyebilir. Bu çalışmanın odak noktası, spektroskopi ve kromatografi'de yaygın bozulmalar ile sinyal gürültü giderme yöntemlerinin kısa bir açıklamasını sunulmaktatır. Ayrıca tamamen teorik olmaması içinde aktif bir web sayfası yapılmıştır.

Bu çalışma 8 farklı analitik metoda odaklanır: UV-Vis spektroskopisi, Raman spektroskopisi, FTIR, ATR-FTIR, 1H-NMR, HPLC, GC-MS toplam iyon kromatogramı ve kütle spektrometrisi. Her yöntem kayma ve gürültü kusurlarının varyasyonlarını gösterir. Bu nedenle tek bir mükemmel ön işleme tekniği yoktur. En iyi ön işleme tekniği verinin fiziksel kökenine dayanarak seçilir. Titreşimli spektroskopi için uygun ölçüm ve veri işleme kapsamlı bir şekilde tanımlanmıştır (Baker vd., 2014; Gautam vd., 2015; Butler vd., 2016). Ayrıca ön işleme deneysel tasarım yaklaşımı kullanılarak da gerçekleştirilebilir (Gerretzen

[1] Dr., İnönü Üniversitesi, Enformatik Bölümü, ORCID: 0000-0002-1973-7745.

vd., 2015). Amaç, her yöntemin ham veri üzerindeki etkisini görsel olarak karşılaştırmaktır.

2. HAM SİNYALİN BOZULMA KAYNAKLARI

Rinnan vd. (2009) ile Lasch (2012) tarafından bildirildiği gibi, analitik sinyaller üç bölümün toplamı olarak modellenebilir: gerçek kimyasal yanıt, temel/offset kayması ve rastgele gürültü.

$$S(x) = S_{gerçek}(x) + B(x) + \varepsilon(x) \quad (1)$$

Denklem 1'de $S_{gerçek}(x)$, örneğin beklenen yanıtını temsil eder. $B(x)$, kayma-örtüşmesini tanımlarken $\varepsilon(x)$ ise rastgele gürültüyü temsil eder. Taban çizgisi kaymasının kaynağı tekniğe göre değişir. Örneğin, UV–Vis spektrumlarındaki sürüklenmeler çözücü emilimi ve küvet duvarından ışık saçılmasından kaynaklanır. Raman'da floresan arka plan, sinyalin kendisinden çok daha geniş bantlı ve şiddetli olabilir; bu yüzden Raman verisinde taban çizgisi düzeltmesi çoğu zaman zorunludur. (Lieber ve Mahadevan-Jansen, 2003; Zhao vd., 2007). ATR-FTIR ve FTIR'de kristal temas farklılıkları ve saçılma, dalga numarasına bağlı yumuşak bir eğim oluşturur (Kohler vd., 2005; Afseth ve Kohler, 2012). ATR-FTIR için, tipik FTIR'ın aksine, kristalin daha derin nüfuz edilmesi nedeniyle daha düşük dalga sayılarında tepe yoğunluğunda bir artış gözlemlenir (Kazarian ve Chan, 2013).

^{1}H-NMR'deki en büyük zorluk, taban çizgisi değil fazdır. Sorun faz farkı olduğunda ortaya çıkar. Faz farkı mevcut olduğunda Lorentz tepe noktaları asimetrikleşir, dispersif bileşen devreye girer ve tepe entegrasyonu artık doğru değildir (Ernst, 1969). HPLC ve GC-MS için taban çizgisi zamanla değişir. GC-MS'de bu taban çizgisi kayması genellikle kolon sıcaklığının artması ve kolon kanamasından kaynaklanır. Kromatografik sinyaller için taban çizgisini tahmin etmek ve tepe ayrımını

otomatikleştirmek amacıyla kullanılan birkaç algoritma bu sorunu çözmeye odaklanır (Vivó-Truyols vd., 2005; Smith vd., 2006). Kütle spektrometrisi için taban çizgisi kayması çok küçük olsa da tepe noktaları arasındaki düzensiz bölgeler sık sık kimyasal ya da vakum gürültüsüne maruz kalır. Bu tür veriler için tepe bulma algoritmasının başarısı, gürültü bastırma ve taban çizgisi tahmin yöntemine güçlü ölçüde bağlıdır (Yang vd., 2009).

3. YUMUŞATMA YÖNTEMLERİ

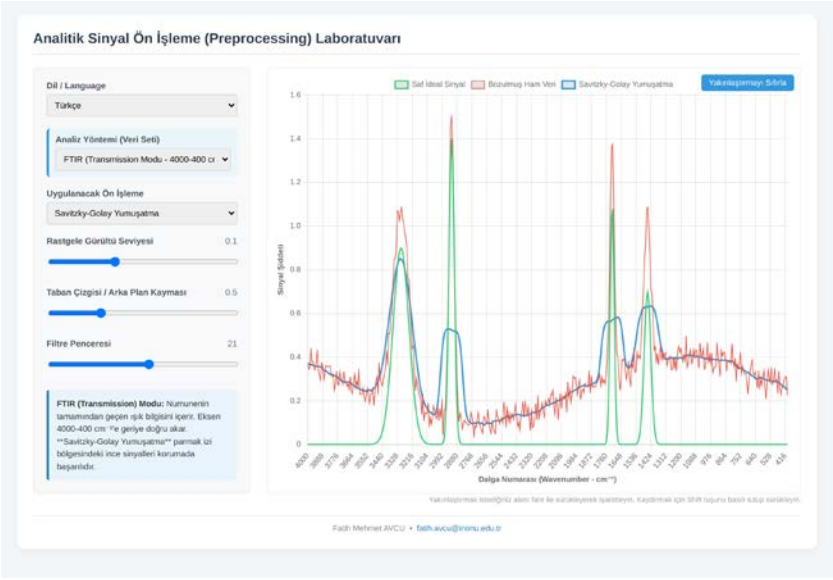
3.1. Savitzky-Golay Filtresi

Savitzky-Golay filtresi (Savitzky ve Golay, 1964; Steinier vd., 1972) merkezi noktanın her iki yanında $\pm m$ nokta uzanan bir veri aralığındaki $2m + 1$ noktaya düşük mertebeli bir polinom uydurur. Filtre merkezi noktayı değerlendirilen polinomla değiştirilir. Algoritma, önceden hesaplanmış sabit bir katsayı maskesi (c_k) ile konvolüsyon olarak ifade edilebilir (Gorry, 1990; Schafer, 2011).

$$\hat{y}_i = \sum_{k=-m}^{m} c_k \cdot y_{i+k} \quad (2)$$

Denklem 2'de c_k, veri aralığının genişliği ve polinom derecesine dayanarak önceden hesaplanan sabit ağırlıklardır. Kaydırılan aralığın genişliğine bağlı olarak (örneğin 15 ile 35 nokta arasındaki) daha yüksek derece gürültü azaltımı sağlanır. Bunun sonucu olarak keskin zirvelerin daha fazla düzgünleşmesi olur. Spektral çözünürlük ile gürültü azaltımı arasındaki denge, kaydırılan aralığın genişliği ve polinomun derecesine bağlıdır (Zimmermann ve Kohler, 2013). Öte yandan, panellerin birinci ve ikinci türev filtreleri, Denklemler (9) ve (10) içinde gerçek Savitzky-Golay ağırlık katsayılarını (c_k) kullanır. SG filtre katsayıları bilimsel hesaplama kütüphanelerinde kolayca bulunabilir (Harris vd., 2020; Virtanen vd., 2020). Aşağıdaki görsel, gürültülü bir FTIR spektrumuna 21 nokta genişliğinde bir

SG aralığının uygulanışını göstermektedir (etkileşimli panelde bu değer "Filtre Penceresi" kaydırıcısıyla ayarlanır).



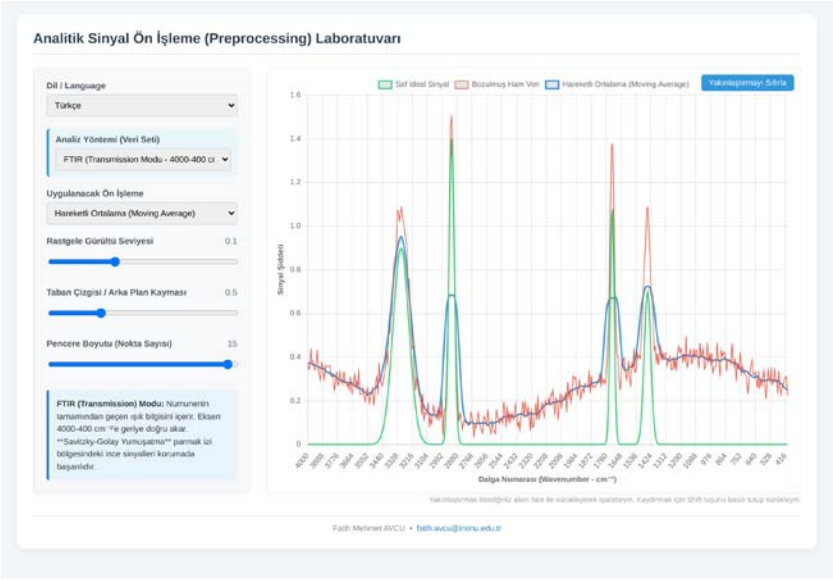
Şekil 1. Savitzky-Golay yumuşatmasının FTIR spektrumu üzerindeki etkisi (aralık genişliği = 21 nokta).

3.2. Hareketli Ortalama (Moving Average)

Bir hareketli ortalama, bir noktayı çevreleyen $2m + 1$ noktanın eşit ağırlıklı aritmetik ortalamasıdır.

$$\bar{y}_i = \frac{1}{2m+1} \sum_{k=-m}^{m} y_{i+k} \tag{3}$$

SG filtresi, noktalara polinomsal ağırlıklar atar; ancak hareketli ortalama hesaplamayı basitleştirir çünkü komşu noktaları eşit şekilde ele alır ve genel SG teorisinden daha çok keskin zirveleri yayma eğilimindedir. Hesaplaması daha basit olsa da keskin pikleri SG'ye kıyasla daha fazla genişletme eğilimindedir. (Schafer, 2011).



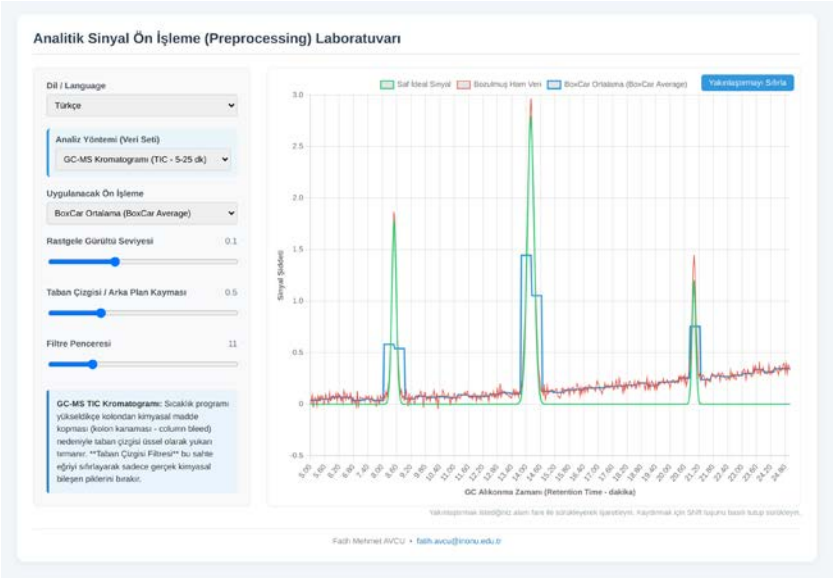
Şekil 2. Hareketli ortalama filtresinin aynı FTIR spektrumu üzerindeki etkisi (aralık genişliği = 15 nokta).

3.3. BoxCar Ortalama

Bir hareketli ortalamadan farklı olarak, BoxCar ortalaması, w noktadan oluşan eş boyutlu, çakışmayan bloklar kullanır; her bloktaki tüm noktalar ortalanır ve bu ortalama değer, bloktaki orijinal noktaların yerine kullanılır.

$$\bar{y}_j = \frac{1}{w} \sum_{i \in blok\ j} y_i \qquad (4)$$

Sonuçta elde edilen ve oldukça özgün bir süreç temsili bir basamaklı (merdiven) temsildir. Bir süreçteki veri noktalarını basitleştirmenin sağlam bir yolu BoxCar ortalamasını kullanmaktır; ancak bu yöntem zirve konumu ve şekil duyarlılığını kaybettirir ve bu tür süreçler için kullanılmamalıdır (Rinnan vd., 2009).



Şekil 3. BoxCar ortalamasının GC-MS TIC kromatogramı üzerindeki etkisi.

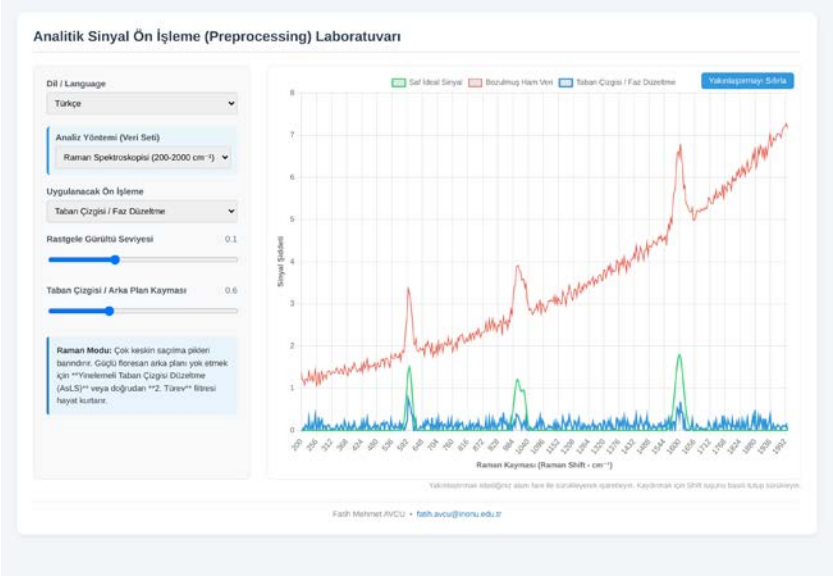
4. TABAN ÇİZGİSİ VE FAZ DÜZELTMESİ

Doğrusal kaymalarda taban çizgisi, en küçük kareler yöntemiyle kestirilen bir doğrunun sinyalden çıkarılmasıyla düzeltilebilir:

$$y_{düzeltilmiş}(x) = y(x) - (a \cdot x + b) \quad (5)$$

Denklem 5'de a ve b, $\Sigma(y(x) - a \cdot x - b)^2$ ifadesini minimize ederek bulunan katsayılardır. Ancak Raman, FTIR, ATR-FTIR, NMR ve GC-MS gibi verilerdeki eğriler veya basamak sürüklenmeleri için yineleyen bir zarf yöntemi daha uygundur. Burada bir temel tahmini tekrar tekrar pürüzlendirilir ve her adımda gerçek sinyali aşmaması için orijinal veriy ile sınırlandırılır. Bu, asimetrik en küçük kareler fikrine benzerdir (Eilers, 2003; Eilers ve Boelens, 2005). Raman verileri için en yaygın kullanılan temel düzeltme yöntemleri airPLS (Zhang vd., 2010) ve arPLS (Baek vd., 2015) olup her adımda ağırlıkları

güncellerler. Alternatif olarak, zirve kırpma yöntemleri kullanılabilir (Morháč ve Matoušek, 2008). Raman verileri için temel düzeltme yönteminin seçimi sınıflandırma modeli kararlılığını etkiler (Bocklitz vd., 2011). Aşağıda yer alan şekil bu bölümle ilişkili etkileşimli bir panelden alınmıştır ve tek bir grafikte floresans arka planı içeren Raman spektrumu, ham veriler ve tekrarlamalı temel düzeltme sonucunun gösterildiği bir grafikte gösterilmiştir.



Şekil 4. Floresan arka planlı bir Raman spektrumunda saf ideal hali.

^{1}H-NMR'da sorun genellikle bir temel eğimi değil, faz hatasıdır. Ölçülen sinyal, denklem 6'daki gibi gerçek absorpsiyon bileşeni ile ona karışan dispersiyon bileşeninin faz açısı θ ile ağırlıklı toplamı olarak yazılabilir.

$$y_{ölçülen}(x) = cos(\theta) \cdot y_{absorpsiyon}(x) + sin(\theta) \cdot y_{dispersiyon}(x) \quad (6)$$

Taban düzeltimi, faz açısını sıfırlayarak ve karışımı ters çevirerek tepe noktalarını simetrik bir Lorentzyen formuna döndürür. Yayınlanmış makaleler, otomatik faz tahmini (de

Brouwer, 2009) üzerindeki algoritmaları ve performanslarını açıklamıştır, ancak faz sonrası taban bozulmalarının modellenmesi ek çalışma gerektirir (Golotvin ve Williams, 2000).

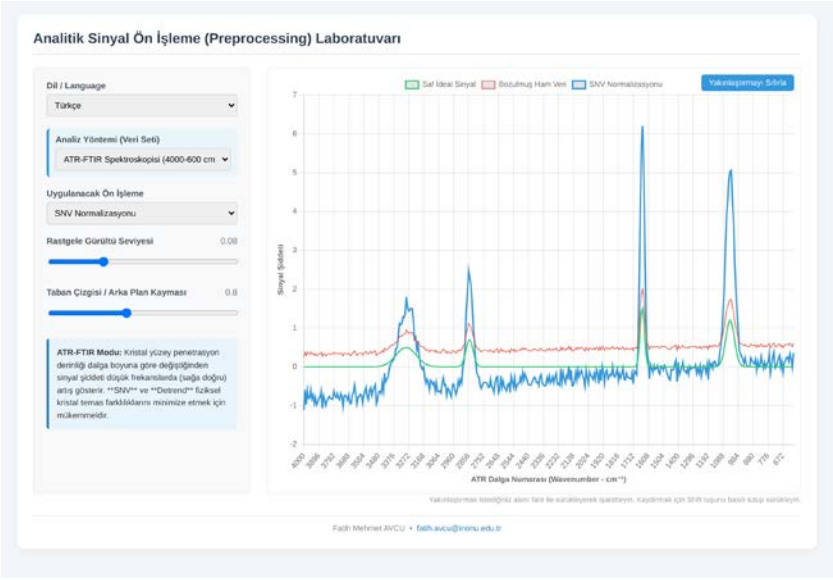
5. SNV NORMALİZASYONU

SNV (Standart Normal Değişken) yöntemi, tekil spektrumları ortalama çıkarımı ve standart sapma ölçeklemesiyle merkezileştirmek için kullanılır.

$$x_{SNV}(i) = \frac{x(i)-\bar{x}}{s} \quad (7)$$

$$s = \sqrt{\frac{1}{n-1}\sum_{i=1}^{n}(x(i)-\bar{x})^2} \quad (8)$$

Denklem 7 ve 8'de $\bar{x}$ ve s, tek bir spektrumun kendi n noktası üzerinden hesaplanan ortalama ve standart sapmadır (spektrumlar arası değil, spektrum-içi bir işlemdir). SNV (Barnes vd., 1989), numuneden numuneye değişen çarpımsal etkileri gidermekte etkilidir. Aynı amaçla kullanılan çarpımsal saçılma düzeltmesi (MSC) ise her spektrumu bir referans spektruma göre regresyona sokar (Geladi vd., 1985); SNV ile MSC'nin cebirsel olarak birbirine bağlı olduğu ve çoğu veri kümesinde çok benzer sonuçlar verdiği gösterilmiştir (Dhanoa vd., 1994). Fiziksel ve kimyasal katkıların ayrıştırılması istendiğinde genişletilmiş biçim olan EMSC tercih edilir (Kohler vd., 2005; Afseth ve Kohler, 2012). Bu tür merkezleme-ölçekleme dönüşümlerinin çok değişkenli analiz üzerindeki etkileri için ayrıca bkz. Bro ve Smilde (2003). Aşağıdaki şekilde, bu bölüme eşlik eden etkileşimli gösterim panelinden üretilmiş bir ATR-FTIR spektrumunun taban çizgisi kaymış ham hâli ile SNV normalizasyonu uygulanmış hâli karşılaştırılmaktadır; işlem sonrasında taban çizgisi ofsetinin ortadan kalktığı ve pik şiddetlerinin göreli olarak belirginleştiği görülmektedir.



Şekil 5. Bir ATR-FTIR spektrumunun SNV normalizasyonu öncesi (kırmızı, ham veri) ve sonrası (mavi).

SNV normal dağılımı varsayar ve bu nedenle uç değerlerden etkilenir (Rinnan vd., 2009; Lasch, 2012). Aşırı değerler ortalamayı ve standart sapmayı şişirir ve dağılımdaki diğer tüm değerleri etkiler. Bu nedenle, SNV uygulanmadan önce kaba gürültü temizlenmelidir.

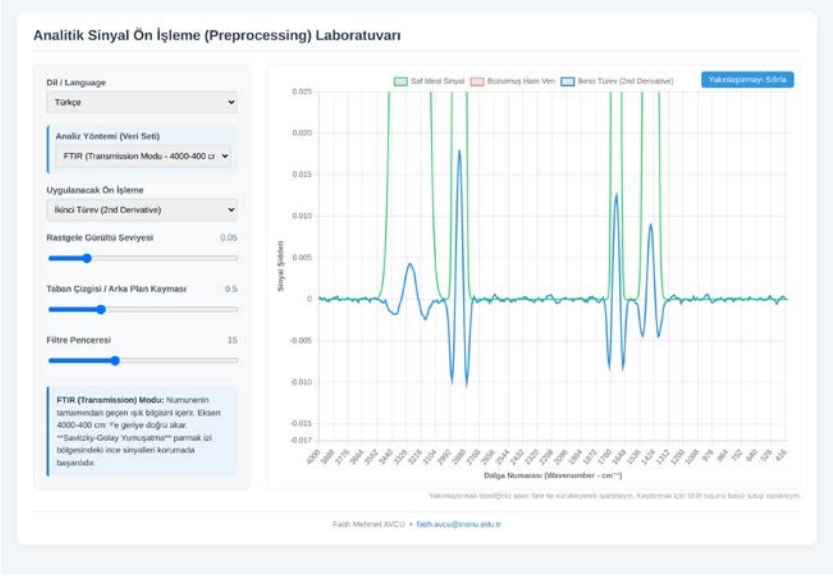
6. TÜREV TABANLI YÖNTEMLER

Ayrık veriler durumunda, birinci ve ikinci türevler (en basit) merkezi fark formülü kullanılarak tahmin edilebilir (pratikte gürültü büyütülmesini azaltmak için Savitzky-Golay filtreleri kullanılır). Diğer yöntemler Denklem 2'de açıklanmıştır (Savitzky ve Golay, 1964; Gorry, 1990):

$$y'_i \approx \frac{y_{i+1} - y_{i-1}}{2 \cdot \Delta x} \quad (9)$$

$$y''_i \approx \frac{y_{i+1}-2y_i+y_{i-1}}{(\Delta x)^2} \quad (10)$$

Birinci türev, yavaş değişen taban çizgisi bileşenlerini büyük ölçüde bastırırken pik kenarlarındaki eğim bilgisini öne çıkarır; örtüşen pikleri ayırmada faydalıdır. İkinci türev ise hem doğrusal hem de yavaş eğrisel taban çizgisi bileşenlerini daha güçlü şekilde temizler ve orijinal pikleri tersine dönmüş, dar bir üçlü lob şeklinde gösterir; bu, örtüşen omuz pikleri (shoulder peaks) ayırt etmek için klasik bir yöntemdir. Bu yöntem FTIR verilerinin bant atamasında kullanılır (Baker vd., 2014). Aşağıdaki şekil, birbirine yakın iki pikin ham sinyalde nasıl tek bir omuzlu bant gibi göründüğünü, buna karşılık ikinci türevde iki ayrı negatif lob olarak net biçimde ayrıldığını göstermektedir.



Şekil 6. Bir FTIR spektrumunun ikinci türevi

Raman spektroskopisinde ikinci türev yöntemi güçlü arka plan floresansını hızlı bir şekilde kaldırmak için etkili bir yöntemdir. Bu, ardışık uyumlama nedeniyle temel düzeyde düzeltmeye göre daha hızlı bir alternatiftir, ancak tepe

yoğunlukları açısından yorumlanabilirlik daha düşüktür (Bocklitz vd., 2011; Gautam vd., 2015).

7. TEKNİĞE GÖRE ÖN İŞLEME SEÇİMİ

Aşağıdaki tablo, en yaygın bozulma ve sekiz teknikteki birincil ön işleme yöntemlerini listeler.

Teknik	Baskın Bozulma	Önerilen Yaklaşım
UV-Vis	Doğrusala yakın taban kayması, çözücü/küvet saçılması	SNV veya MSC normalizasyonu
Raman	Güçlü floresan arka plan	Yinelemeli taban çizgisi düzeltme (AsLS) veya 2. türev
FTIR (transmisyon)	Yumuşak, dalga numarasına bağlı eğim	Savitzky-Golay yumuşatma
ATR-FTIR	Kristal temas farkı, basamaklı kayma	SNV
^{1}H-NMR	Faz bozulması	Faz/taban çizgisi düzeltmesi
HPLC	Kolon yaşlanması, gradyan kaynaklı dalgalanma	Taban çizgisi düzeltme
GC-MS (TIC)	Kolon kanamasından üstel kayma	Taban çizgisi filtresi
MS	Kimyasal/vakum arka plan gürültüsü	Savitzky-Golay yumuşatma

Bu tablo bir başlangıç noktasıdır, katı bir kural değildir. Örneğin ATR-FTIR verisinde parmak izi bölgesindeki (1500-600 cm^{-1}) pik şiddetlerinin doğal olarak daha yüksek çıkması, kristalin penetrasyon derinliği fiziğinden kaynaklanır ve bu bir "hata" değildir; ön işleme bu fiziksel gerçeği bozmadan yalnızca numuneler-arası temas farklarını gidermelidir. Benzer şekilde GC-MS'te pik alanı hesaplamadan önce taban çizgisi düzeltmesi

yapılmazsa, sıcaklık programının sonuna doğru artan kolon kanaması geç çıkan piklerin alanını sistematik olarak şişirir.

8. SONUÇ

Ön işleme, spektroskopik ve kromatografik veri analizinde çoğunlukla göz ardı edilen ama sonucu doğrudan belirleyen bir adımdır. Aynı ham veri, farklı bir yumuşatma penceresi ya da farklı bir taban çizgisi stratejisiyle işlendiğinde, sınıflandırma doğruluğu veya kalibrasyon hatası önemli ölçüde değişebilir. Bu bölümde ele alınan altı temel yöntem -Savitzky-Golay yumuşatma, hareketli ortalama, BoxCar ortalama, taban çizgisi/faz düzeltme, SNV normalizasyonu ve türev filtreleri- birbirini dışlamaz; pratikte çoğu zaman art arda uygulanır (örneğin önce SG yumuşatma, ardından SNV, gerekirse ikinci türev). Doğru kombinasyonu belirlemek için verinin fiziksel kaynağını anlamak, herhangi bir algoritmayı mekanik olarak uygulamaktan daha önemlidir.

Etkileşimli gösterim paneli. Panelin kaynak kodu açık erişimli olarak paylaşılmaktadır (Avcu 2026).

KAYNAKÇA

Afseth, N.K., Kohler, A. (2012). Extended multiplicative signal correction in vibrational spectroscopy, a tutorial. Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems, 117, 92-99. https://doi.org/10.1016/j.chemolab.2012.03.004

Avcu, F.M. (2026). signalPreprocessing: Analytical Signal Preprocessing Laboratory GitHub deposu. https://github.com/fatihavcu/signalPreprocessing

Baek, S.-J., Park, A., Ahn, Y.-J., Choo, J. (2015). Baseline correction using asymmetrically reweighted penalized least squares smoothing. The Analyst, 140(1), 250-257. https://doi.org/10.1039/C4AN01061B

Baker, M.J., Trevisan, J., Bassan, P., Bhargava, R., Butler, H.J., Fullwood, N.J. vd. (2014). Using Fourier transform IR spectroscopy to analyze biological materials. Nature Protocols, 9(8), 1771-1791. https://doi.org/10.1038/nprot.2014.110

Barnes, R.J., Dhanoa, M.S., Lister, S.J. (1989). Standard normal variate transformation and de-trending of near-infrared diffuse reflectance spectra. Applied Spectroscopy, 43(5), 772-777. https://doi.org/10.1366/0003702894202201

Bocklitz, T., Walter, A., Hartmann, K., Rösch, P., Popp, J. (2011). How to pre-process Raman spectra for reliable and stable models? Analytica Chimica Acta, 704(1-2), 47-56. https://doi.org/10.1016/j.aca.2011.06.043

Bro, R., Smilde, A.K. (2003). Centering and scaling in component analysis. Journal of Chemometrics, 17(1), 16-33. https://doi.org/10.1002/cem.773

Butler, H.J., Ashton, L., Bird, B., Cinque, G., Curtis, K., Dorney, J. vd. (2016). Using Raman spectroscopy to characterize

biological materials. Nature Protocols, 11(4), 664-687. https://doi.org/10.1038/nprot.2016.036

de Brouwer, H. (2009). Evaluation of algorithms for automated phase correction of NMR spectra. Journal of Magnetic Resonance, 201(2), 230-238. https://doi.org/10.1016/j.jmr.2009.09.017

Dhanoa, M.S., Lister, S.J., Sanderson, R., Barnes, R.J. (1994). The link between multiplicative scatter correction (MSC) and standard normal variate (SNV) transformations of NIR spectra. Journal of Near Infrared Spectroscopy, 2(1), 43-47. https://doi.org/10.1255/jnirs.30

Eilers, P.H.C. (2003). A perfect smoother. Analytical Chemistry, 75(14), 3631-3636. https://doi.org/10.1021/ac034173t

Eilers, P.H.C., Boelens, H.F.M. (2005). Baseline correction with asymmetric least squares smoothing. Leiden University Medical Centre teknik raporu.

Ernst, R.R. (1969). Numerical Hilbert transform and automatic phase correction in magnetic resonance spectroscopy. Journal of Magnetic Resonance, 1(1), 7-26. https://doi.org/10.1016/0022-2364(69)90003-1

Gautam, R., Vanga, S., Ariese, F., Umapathy, S. (2015). Review of multidimensional data processing approaches for Raman and infrared spectroscopy. EPJ Techniques and Instrumentation, 2, 8. https://doi.org/10.1140/epjti/s40485-015-0018-6

Geladi, P., MacDougall, D., Martens, H. (1985). Linearization and scatter-correction for near-infrared reflectance spectra of meat. Applied Spectroscopy, 39(3), 491-500. https://doi.org/10.1366/0003702854248656

Gerretzen, J., Szymańska, E., Jansen, J.J., Bart, J., van Manen, H.-J., van den Heuvel, E.R., Buydens, L.M.C. (2015).

Simple and effective way for data preprocessing selection based on design of experiments. Analytical Chemistry, 87(24), 12096-12103. https://doi.org/10.1021/acs.analchem.5b02832

Golotvin, S., Williams, A. (2000). Improved baseline recognition and modeling of FT NMR spectra. Journal of Magnetic Resonance, 146(1), 122-125. https://doi.org/10.1006/jmre.2000.2121

Gorry, P.A. (1990). General least-squares smoothing and differentiation by the convolution (Savitzky-Golay) method. Analytical Chemistry, 62(6), 570-573. https://doi.org/10.1021/ac00205a007

Harris, C.R., Millman, K.J., van der Walt, S.J. vd. (2020). Array programming with NumPy. Nature, 585, 357-362. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2649-2

Kazarian, S.G., Chan, K.L.A. (2013). ATR-FTIR spectroscopic imaging: recent advances and applications to biological systems. The Analyst, 138(7), 1940-1951. https://doi.org/10.1039/C3AN36865C

Kohler, A., Kirschner, C., Oust, A., Martens, H. (2005). Extended multiplicative signal correction as a tool for separation and characterization of physical and chemical information in Fourier transform infrared microscopy images of cryo-sections of beef loin. Applied Spectroscopy, 59(6), 707-716. https://doi.org/10.1366/0003702054280649

Lasch, P. (2012). Spectral pre-processing for biomedical vibrational spectroscopy and microspectroscopic imaging. Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems, 117, 100-114. https://doi.org/10.1016/j.chemolab.2012.03.011

Lieber, C.A., Mahadevan-Jansen, A. (2003). Automated method for subtraction of fluorescence from biological Raman spectra. Applied Spectroscopy, 57(11), 1363-1367. https://doi.org/10.1366/000370203322554518

Morháč, M., Matoušek, V. (2008). Peak clipping algorithms for background estimation in spectroscopic data. Applied Spectroscopy, 62(1), 91-106. https://doi.org/10.1366/000370208783412762

Rinnan, Å., van den Berg, F., Engelsen, S.B. (2009). Review of the most common pre-processing techniques for near-infrared spectra. TrAC Trends in Analytical Chemistry, 28(10), 1201-1222. https://doi.org/10.1016/j.trac.2009.07.007

Savitzky, A., Golay, M.J.E. (1964). Smoothing and differentiation of data by simplified least squares procedures. Analytical Chemistry, 36(8), 1627-1639. https://doi.org/10.1021/ac60214a047

Schafer, R.W. (2011). What is a Savitzky-Golay filter? IEEE Signal Processing Magazine, 28(4), 111-117. https://doi.org/10.1109/MSP.2011.941097

Smith, C.A., Want, E.J., O'Maille, G., Abagyan, R., Siuzdak, G. (2006). XCMS: processing mass spectrometry data for metabolite profiling using nonlinear peak alignment, matching, and identification. Analytical Chemistry, 78(3), 779-787. https://doi.org/10.1021/ac051437y

Steinier, J., Termonia, Y., Deltour, J. (1972). Smoothing and differentiation of data by simplified least square procedure. Analytical Chemistry, 44(11), 1906-1909. https://doi.org/10.1021/ac60319a045

Virtanen, P., Gommers, R., Oliphant, T.E. vd. (2020). SciPy 1.0: fundamental algorithms for scientific computing in

Python. Nature Methods, 17, 261-272. https://doi.org/10.1038/s41592-019-0686-2

Vivó-Truyols, G., Torres-Lapasió, J.R., van Nederkassel, A.M., Vander Heyden, Y., Massart, D.L. (2005). Automatic program for peak detection and deconvolution of multi-overlapped chromatographic signals. Part I: Peak detection. Journal of Chromatography A, 1096(1-2), 133-145. https://doi.org/10.1016/j.chroma.2005.03.092

Wold, S., Sjöström, M., Eriksson, L. (2001). PLS-regression: a basic tool of chemometrics. Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems, 58(2), 109-130. https://doi.org/10.1016/S0169-7439(01)00155-1

Yang, C., He, Z., Yu, W. (2009). Comparison of public peak detection algorithms for MALDI mass spectrometry data analysis. BMC Bioinformatics, 10, 4. https://doi.org/10.1186/1471-2105-10-4

Zhang, Z.-M., Chen, S., Liang, Y.-Z. (2010). Baseline correction using adaptive iteratively reweighted penalized least squares. The Analyst, 135(5), 1138-1146. https://doi.org/10.1039/B922045C

Zhao, J., Lui, H., McLean, D.I., Zeng, H. (2007). Automated autofluorescence background subtraction algorithm for biomedical Raman spectroscopy. Applied Spectroscopy, 61(11), 1225-1232. https://doi.org/10.1366/000370207782597003

Zimmermann, B., Kohler, A. (2013). Optimizing Savitzky-Golay parameters for improving spectral resolution and quantification in infrared spectroscopy. Applied Spectroscopy, 67(8), 892-902. https://doi.org/10.1366/12-06723

EFFECT OF COLUMN POLARITY ON RESOLUTION IN GC-MS ANALYSIS OF VOLATILE COMPOUNDS: CINNAMON AND ROSEMARY SAMPLES

Muhammed GÜNGÖREN[1]

1. INTRODUCTION

Plants frequently utilized in the food and health sectors serve as important natural sources due to the phytochemicals they contain. Consequently, the characterization of plants and the understanding of their structures are considered highly significant. Plant structures contain a wide array of compounds—such as phenolic constituents, flavonoids, terpenes, aldehydes, ketones, alcohols, and acids—and chromatographic methods are commonly employed to identify these phytochemicals. Chromatographic techniques are highly effective for separating the hundreds of compounds present in plant matter into their individual components in a single process, and Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GC-MS) stands out as one of the most preferred methods among them (Al-Rubaye, Hameed, & Kadhim, 2017; Custodio-Mendoza, Pokorski, Aktaş, Napiórkowska, & Kurek, 2024; Thamer & Thamer, 2023).

Gas chromatography is a highly valid method for the detection of certain phytochemicals known as volatile components or essential oils. However, this method has certain limitations; in particular, the structure of the column—

[1] Assistant Professor, Mardin Artuklu University, Vocational School of Health Services, Department of Medical Services and Techniques, ORCID: 0000-0002-3122-7086.

specifically its ability to effectively separate phytochemicals—is crucial for the identification of the compounds. A single column type is not always sufficient to separate all these complex components, and undesirable results that interfere with identification—such as spectral interference and peak overlap—can occur (Fan, Chang, Zong, Hu, & Jia, 2018; Schoenmakers, Oomen, Blomberg, Genuit, & van Velzen, 2000). When selecting a column, the polarity of the stationary phase becomes more critical than the nature of the components to be analyzed. Columns with low-polarity or non-polar stationary phases primarily separate components based on differences in boiling points, whereas columns with high-polarity stationary phases achieve separation by interacting with functional groups (Mondello et al., 2025; Schoenmakers et al., 2000).

In this study, the Restek 5MS and Agilent DB-HeavyWAX columns were selected as capillary columns, representing opposite ends of the polarity spectrum in terms of their stationary phases. The Restek 5MS column, composed of 5% diphenyl and 95% dimethylpolysiloxane, is widely recognized in the scientific literature. The 5MS column, characterized by low polarity and high thermal stability, enables the detection of monoterpenes—which typically form the structural backbone of volatile components—and high-boiling-point sesquiterpenes. It also yields cleaner, sharper peaks by minimizing matrix-related interference. In addition, the column's exceptionally low "column bleed" reduces chromatographic noise, resulting in much clearer peaks (Restek Corporation, 2020). But, there is a higher likelihood of peak overlap for components with very similar boiling points. For exceed this limitation, a DB-HeavyWAX column was employed to enhance the separation of polar components (Nolvachai, Amaral, & Marriott, 2023).

Naturally, the plant species analyzed plays a significant role in the resulting peaks. For exapmle, in cinnamon (*Cinnamomum* sp.), a single major component (cinnamaldehyde) constitutes the bulk of the volatile fraction of the matrix. This stuation can lead to the masking of smaller peaks associated with that component (Friedman, Kozukue, & Harden, 2000). On the other hand, rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) possesses a volatile composition consisting of numerous monoterpenes and their derivatives. This study, explain how the two models in question are affected by column differences (Bozin, Mimica-Dukic, Samojlik, & Jovin, 2007). An internal standard-based relative quantification method was selected for the analysis. The chromatographic data were normalized by calculating the ratio of the target analytes' peak areas to that of the internal standard. This approach aimed to enable a more reliable comparison of the effect of column differences on quantitative analysis, and the significance of the differences observed through this method is discussed in the results section.

The study prepared within this scope aims not only to present the chemical profiles of two plants but also to investigate the effects of specific columns, which are frequently preferred for chromatographic measurements in essential oil chemistry, on the accuracy of qualitative and quantitative analyses.

2. SCOPE OF WORK

2.1. Plant samples and equipment used

The plant materials in the study (cinnamon and rosemary) were obtained from a reliable local herbalist. Plants Mardin Artuklu University Faculty Member Botanist Dr. He was identified by Cahit ÇEÇEN.

GC-MS analysis and various columns from the inventory of the Mardin Artuklu University Central Research Laboratory Application and Research Center were utilized for the study. Technical specifications, including the model of the instruments and columns, are listed in Table 1.

Table 1. Technical specifications of the instruments used in the study

Name	Model	Specifications	Manufacturer
Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GC-MS)	Shimadzu GCMS-QP2020 NX	Single quadrupole mass analyzer; EI (Electron Impact) ionization mode; m/z 1.5–1090 mass range.	Kyoto, Japan
SPME Fiber Assembly	Supelco DVB/CAR/PDMS	2 cm fiber length; 50/30 µm film thickness, 23G	PA, USA
Low-Polarity/Non-Polar Capillary Column	Restek Rtx-5MS	Length: 30 m, Inner Diameter: 0.25 mm, Thickness: 0.25 µm; 5% diphenyl / 95% dimethylpolysiloxane	PA, USA
High-Polarity (Wax) Capillary Column	Agilent J&W DB-HeavyWAX	Length: 60 m, Inner Diameter: 0.25 mm, Film Thickness: 0.25 µm; Modified polyethylene glycol (PEG)	CA, USA
Headspace Glass Vial	Restek Corp.	20 mL, 18 mm Screw Thread	PA, USA
Magnetic Cap and Septum Kit	Restek Corp.	18 mm Magnetic Steel Screw Cap, Low Profile	PA, USA

2.2. Method

Headspace Solid-Phase Microextraction (HS-SPME) was employed to enrich the volatile component profiles of cinnamon and rosemary samples. As part of the sampling protocol, the samples were ground into a powder in a mortar, a 2 g portion was weighed, and 2.5 µg of isobutyl acetate was added to the vial for quantitative calculation. The samples were incubated in sealed headspace vials at a constant temperature of 40 °C for 30 minutes to establish equilibrium between the gas and solid/liquid phases within the vial. Subsequently, a 2 cm long DVB/CAR/PDMS-coated Supelco StableFlex SPME fiber was inserted into the vial

headspace, and adsorption was carried out at 40 °C for 30 minutes to capture the volatile components on the fiber's stationary phase.

At the end of the adsorption period, the fiber was retracted, manually transferred to the GC injection port (250 °C), and subjected to thermal desorption for 5 minutes to transfer the components to the column. To maintain standardization for chromatographic comparison and ensure the quantitative transfer of the injected volatile vapor to the column, the desorption process was carried out in splitless injection mode for both columns (Rtx-5MS and DB-HeavyWAX). Detailed parameters for the method are presented in Table 2.

Table 2. Chromatographic analysis and HS-SPME extraction conditions

Analysis Parameter	Restek Rtx-5MS Conditions	Agilent JW DB-HeavyWAX Conditions
Mode	Splitless	Splitless
Carrier Gas	Helyum (He)	Helyum (He)
Column Inlet Pressure	80.0 kPa	117.6 kPa
Total Flow	40.6 mL/min	78.0 mL/min
Column Flow	1.44 mL/min	1.05 mL/min
Linear Gas Velocity	43.4 cm/sec	26.2 cm/sec
Oven Temperature Program	Hold at 40 °C for 2 min, ramp at 4 °C/min to 240 °C (hold for 3 min).	Hold at 40.0 °C (for 2 min), uprise 3.00 °C/min to 80.0 °C (hold for 1 min), uprise 5.00 °C/min to 240.0 °C (hold for 6 min).
Total Program Duration	55.00 min.	54.33 min.
MS Ion Source / Interface Temperature	200 °C / 250 °C	200 °C / 250 °C
Alkane Standards Used	C7 - C24	C8 - C20

The HS-SPME extraction, equilibration, and thermal desorption protocol employed in this study was designed based on methodological parameters previously optimized and successfully validated on the highly polar DB HeavyWAX column (Gungoren, 2026). By directly transferring this method—

whose accuracy and reproducibility had already been established in the cited literature—to the low-polarity Rtx-5MS column, the direct impact of stationary phase polarity on analytical outcomes was compared under conditions where chromatographic variables were effectively isolated.

In this study, columns commonly preferred for essential oil analysis were selected, aligning with standard practices found in the literature. Although variations in column length constitute a significant factor, this approach is considered to provide a simulation that is more representative of practical applications. Accordingly, a low-polarity/non-polar Restek Rtx-5MS column and a high-polarity Agilent J&W DB-HeavyWAX column—both already available in the laboratory inventory—were compared. The underlying hypothesis was that terpenic compounds would yield more accurate results on the low-polarity column, whereas polar molecules would do so on the high-polarity column.

3. RESULTS AND DISCUSSION

While the molecular interactions exhibited by sample matrix components with the stationary phase polarity form the basis of the chromatographic method, they also govern the qualitative and quantitative profile. While employing the highly useful chromatography method, it should not be overlooked that these effects can constitute the major analytical limitation in characterization. In this book chapter, comparative analyses conducted using cinnamon and rosemary models have sought to reveal how column differences affect these parameters. The chromatograms for rosemary (Figure 1) and cinnamon (Figure 2), obtained using two different columns, are presented one above the other to facilitate a clearer observation of the differences.

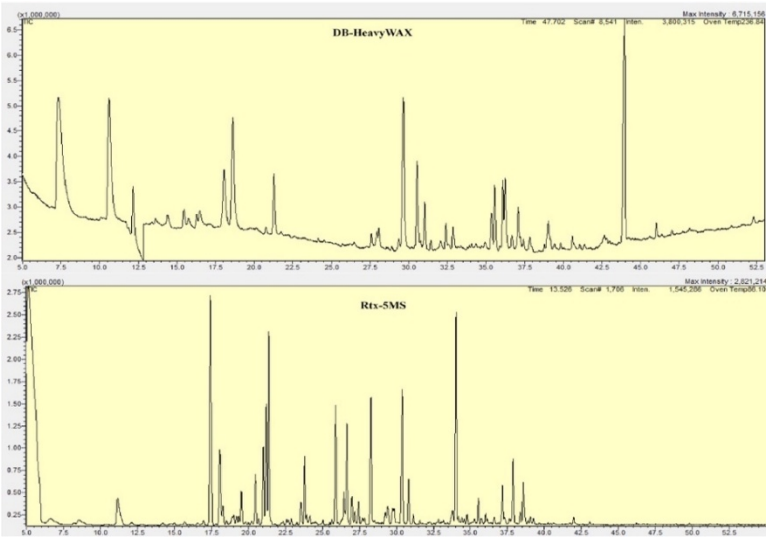


Figure 1. GC-MS total ion chromatograms of *Rosmarinus officinalis* L. volatile components on capillary columns with different phase

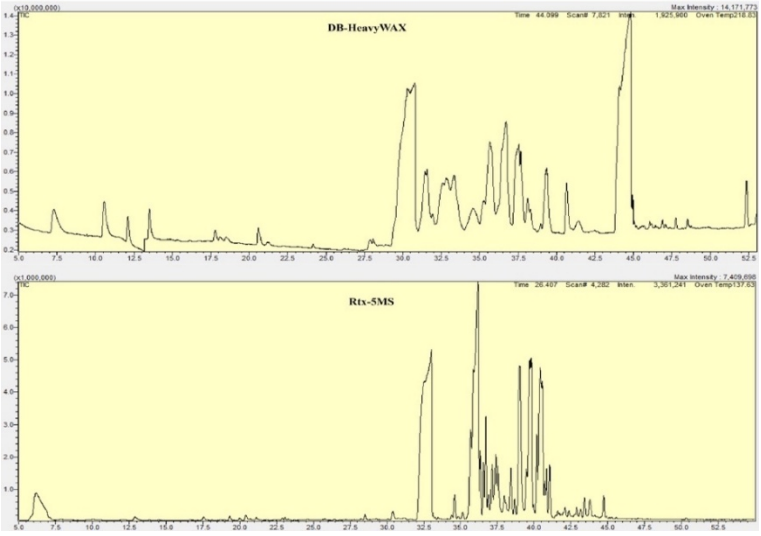


Figure 2. GC-MS total ion chromatograms of *Cinnamomum* sp. volatile components on capillary columns with different stationary phase

In order to minimize the broad baseline effects created by the dominant (E)-Cinnamaldehyde peaks in the cinnamon matrix throughout the chromatogram, the integration of chromatographic peaks was standardized using Shimadzu software's advanced automatic peak detection and baseline normalization algorithms (Advanced Peak Integration).

3.1. Evaluation of Chromatographic Selectivity and Integration Strategy

An examination of the analysis results revealed that the polar ester-structured internal standard—isobutyl acetate—eluted stably without any masking in both cinnamon and rosemary matrices when using the low-polarity Rtx-5MS column. This stability enabled the performance of relative quantification (mg/kg) calculations with chromatographic reliability in non-polar systems (Table 3). However, on the high-polarity DB-HeavyWAX column, the same internal standard was suppressed—particularly in the cinnamon matrix—due to peak broadening and the obscuring of nearby elution zones caused by strong hydrogen bonding and dipole-dipole interactions involving polar major components (such as E-cinnamaldehyde). This analytical anomaly, commonly encountered in the literature during such matrix overloading scenarios, was successfully overcome in our study by switching to the Area Percentage methodology for the DB-HeavyWAX column (Table 4), thereby maintaining performance consistency across the columns (Dugo & Mondello, 2010; Zenkevich & Pavlovskii, 2015).

Table 3. Relative quantitation based on an internal standard on an Rtx-5MS column

Component Name	Rosemary (mg/kg)	Cinnamon (mg/kg)
alpha-Pinene	10.69	1.96
Camphene	3.45	1.13
beta-Pinene	0.34	1.27
1,8-Cineole (Eucalyptol)	6.73	0.49
p-Cymene	2.97	0.89
Limonene	4.48	0.99
alpha-Copaene	7.48	400.73
gamma-Muurolene	1.60	148.43
Styrene	0.15	1.73
(E)-Cinnamaldehyde	5.73	480.32

3.2. Effect of Column Polarity on Terpenic Profile and Dominant Component Masking

The distribution of rosemary volatile components on the 60-meter DB-HeavyWAX column versus the 30-meter Rtx-5MS column (Table 4) demonstrates the effect of stationary phase length and polarity on resolution.

In the analysis of rosemary, it was observed that the Rtx-5MS column detected significantly higher area percentages for low-molecular-weight monoterpene fractions—such as alpha-pinene (14.63% vs. 2.61%), camphene (4.73% vs. 1.14%), and 1,8-cineole (9.21% vs. 0.25%)—compared to the Wax column. In other words, non-polar monoterpene hydrocarbons (such as alpha-pinene and camphene) are rapidly separated on the Rtx-5MS stationary phase based on their molecular properties. This phenomenon can be explained by the fact that non-polar monoterpenes fail to be ideally retained on the polar stationary phase—due to the absence of specific group interactions—leading to peak broadening (Adams, 2007).

Table 4. Comparative distribution of cinnamon and rosemary volatile components (% Area)

Compound	Rosemary DB-WAX (RT/RI/%)	Rosemary 5MS (RT/RI/%)	Cinnamon DB-WAX (RT/RI/%)	Cinnamon 5MS (RT/RI/%)
alpha-Pinene	10.563/1042 / **2.61**	17.435/1147 / **14.63**	10.620/1043 / **11.78**	19.331/1196 / **0.17**
Camphene	12.107/1078 / **1.14**	18.070/1163 / **4.73**	12.159/1079 / **2.93**	20.003/1215 / **0.10**
beta-Pinene	13.507/1109 / **2.72**	19.205/1193 / **0.34**	—	21.134/1246 / **0.11**
beta-Myrcene	—	19.525/1202 / **1.75**	16.478/1165 / **2.12**	—
delta-3-Carene	15.315/1143 / **0.04**	20.480/1228 / **2.84**	15.457/1146 / **1.85**	—
Limonene	18.099/1196 / **0.88**	21.205/1248 / **6.13**	18.063/1196 / **4.58**	23.080/1299 / **0.09**
1,8-Cineole (Eucalyptol)	18.480/1204 / **0.25**	21.375/1253 / **9.21**	18.616/1207 / **8.42**	23.303/1306 / **0.04**
p-Cymene	—	21.015/1243 / **4.07**	21.274/1263 / **3.27**	22.892/1294 / **0.08**
Linalool	—	23.810/1321 / **3.06**	31.036/1520 / **2.13**	—
Camphor	—	25.895/1381 / **5.98**	30.539/1504 / **4.44**	—
endo-Borneol	—	26.660/1404 / **5.40**	—	28.521/1461 / **0.22**
Verbenone	—	28.285/1454 / **6.62**	36.089/1696 / **2.77**	—
alpha-Copaene	31.590/1538 / **11.18**	34.035/1460 / **10.24**	29.653/1477 / **9.36**	36.203/1716 / **35.14**
Caryophyllene	33.339/1596 / **10.85**	35.545/1692 / **1.29**	32.872/1581 / **1.34**	—
alpha-Humulene	—	—	34.936/1654 / **0.59**	38.447/1796 / **2.84**
gamma-Muurolene	38.125/1776 / **4.85**	37.175/1751 / **2.19**	37.225/1740 / **0.59**	39.028/1818 / **13.02**
alpha-Muurolene	—	37.885/1776 / **3.51**	36.241/1702 / **3.66**	—
delta-Cadinene	39.363/1826 / **7.18**	38.570/1801 / **3.08**	37.074/1735 / **2.15**	—
(E)-Cinnamaldehyde	44.802/2062 / **52.71**	30.400/1520 / **7.84**	43.964/2025 / **14.09**	33.031/1606 / **42.11**

RT: Retention time (min), RI: Retention index. Components that were not detected (—) on certain columns are likely associated with matrix-related chromatographic peak broadening, masking by major components, or library (W9N11) match scores (75%) falling below the integration threshold, rather than resulting from extraction or experimental injection errors in the laboratory.

The volatile components of cinnamon contain high levels of polar functional groups (aldehydes, alcohols, and esters). Therefore, significant peak areas were detected for oxygenated monoterpenes such as 1,8-cineole (8.42%), camphor (4.44%), and linalool (2.13%) on the polar column, compared to their presence in trace amounts on the non-polar column. This is attributed to the polyethylene glycol (PEG) chains of the DB-HeavyWAX column; these chains form strong hydrogen bonds and permanent dipole interactions with the polar, oxygenated components, thereby retaining them and preventing the thermal volatilization or masking effects observed with the non-polar column (Bicchi et al., 2008; Poole, 2021). Furthermore, while (E)-cinnamaldehyde accounted for 42.52% of the peak area on the non-polar column, this figure dropped to 14.09% on the polar column. In contrast, the proportion of alpha-copaene—a component of the sesquiterpene fraction—rose from 9.36% on the polar column to 35.14% on the non-polar column. The low detected amount of alpha-copaene on the polar column can be attributed to the polar stationary phase retaining the dominant polar component (cinnamaldehyde) for a significantly longer time, thereby shifting its elution to the end of the chromatogram. On the other hand, the low proportion of (E)-cinnamaldehyde on the polar column is due to the presence of other polar compounds (such as 1,8-cineole, camphor, and linalool) that increase the peak areas on that column. (Babushok, Linstrom, & Zenkevich, 2011).

These two contrasting matrix behaviors clearly illustrate the direct impact of the 'matrix-stationary phase compatibility' parameter on quantitative profiles in essential oil analyses. The findings indicate that performing chromatographic analysis using a single column type for natural products with diverse and complex internal structures—such as cinnamon and rosemary—may not fully reflect the component profile. To sum up, this study investigated the differences in volatile component

characterization resulting from column variation, specifically regarding the models examined. It sought to summarize these effects in terms of both qualitative aspects and molecular interactions, based on peak area percentages and quantification data. The reported comparative chromatographic approaches provide an overview and evaluation that can contribute to laboratory practices for researchers working with similar complex natural products, which present insights into column selection, internal standard behavior, and the sampling of component responses in gas chromatography analyses.

REFERENCES

Adams, R. P. (2007). *Identification of essential oil components by gas chromatography/mass spectrometry* (Vol. 456): Allured publishing corporation Carol Stream, IL, USA.

Al-Rubaye, A. F., Hameed, I. H., & Kadhim, M. J. (2017). A review: uses of gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) technique for analysis of bioactive natural compounds of some plants. *International Journal of Toxicological and Pharmacological Research, 9*(1), 81–85.

Babushok, V., Linstrom, P., & Zenkevich, I. (2011). Retention indices for frequently reported compounds of plant essential oils. *Journal of Physical and Chemical Reference Data, 40*(4), 043101.

Bicchi, C., Liberto, E., Matteodo, M., Sgorbini, B., Mondello, L., Zellner, B. d. A., . . . Rubiolo, P. (2008). Quantitative analysis of essential oils: a complex task. *Flavour and fragrance journal, 23*(6), 382–391.

Bozin, B., Mimica-Dukic, N., Samojlik, I., & Jovin, E. (2007). Antimicrobial and antioxidant properties of rosemary and sage (Rosmarinus officinalis L. and Salvia officinalis L., Lamiaceae) essential oils. *Journal of Agricultural and Food Chemistry, 55*(19), 7879–7885.

Custodio-Mendoza, J. A., Pokorski, P., Aktaş, H., Napiórkowska, A., & Kurek, M. A. (2024). Advances in chromatographic analysis of phenolic phytochemicals in foods: bridging gaps and exploring new horizons. *Foods, 13*(14), 2268.

Dugo, G., & Mondello, L. (2010). *Citrus oils: composition, advanced analytical techniques, contaminants, and biological activity*: CRC press.

Fan, S., Chang, J., Zong, Y., Hu, G., & Jia, J. (2018). GC-MS analysis of the composition of the essential oil from Dendranthema indicum Var. Aromaticum using three extraction methods and two columns. *Molecules, 23*(3), 576.

Friedman, M., Kozukue, N., & Harden, L. A. (2000). Cinnamaldehyde content in foods determined by gas chromatography− mass spectrometry. *Journal of Agricultural and Food Chemistry, 48*(11), 5702–5709.

Gungoren, M. (2026). Phytochemical profiling and antioxidant capacity with multi target in silico and in vitro cytotoxicity screening of Lallemantia canescens. *Scientific Reports*.

Mondello, L., Cordero, C., Janssen, H.-G., Synovec, R. E., Zoccali, M., & Tranchida, P. Q. (2025). Comprehensive two-dimensional gas chromatography–mass spectrometry. *Nature Reviews Methods Primers, 5*(1), 7.

Nolvachai, Y., Amaral, M. S., & Marriott, P. J. (2023). Foods and contaminants analysis using multidimensional gas chromatography: An update of recent studies, technology, and applications. *Analytical chemistry, 95*(1), 238–263.

Poole, C. F. (2021). Conventional detectors for gas chromatography. In *Gas chromatography* (pp. 343–369): Elsevier.

Restek Corporation. (2020). Rxi-5ms GC columns: Ruggedness, low bleed, and balanced selectivity for volatile profiles (Technical Report No. GN-2020-12). Bellefonte, PA: Restek Technical Applications.

Schoenmakers, P. J., Oomen, J. L., Blomberg, J., Genuit, W., & van Velzen, G. (2000). Comparison of comprehensive two-dimensional gas chromatography and gas

chromatography–mass spectrometry for the characterization of complex hydrocarbon mixtures. *Journal of Chromatography A, 892*(1-2), 29–46.

Thamer, F. H., & Thamer, N. (2023). Gas chromatography–Mass spectrometry (GC-MS) profiling reveals newly described bioactive compounds in Citrullus colocynthis (L.) seeds oil extracts. *Heliyon, 9*(6).

Zenkevich, I. G., & Pavlovskii, A. A. (2015). Overloading control of gas chromatographic systems. *Journal of Separation Science, 38*(16), 2848–2856.

NADİR TOPRAK ELEMENTİ KATKILI NANOMALZEMELERİN FOTOFİZİKSEL VE YAPISAL MÜHENDİSLİĞİ: YUKARI DÖNÜŞÜMLÜ LÜMİNESANSIN RASYONEL TASARIMI

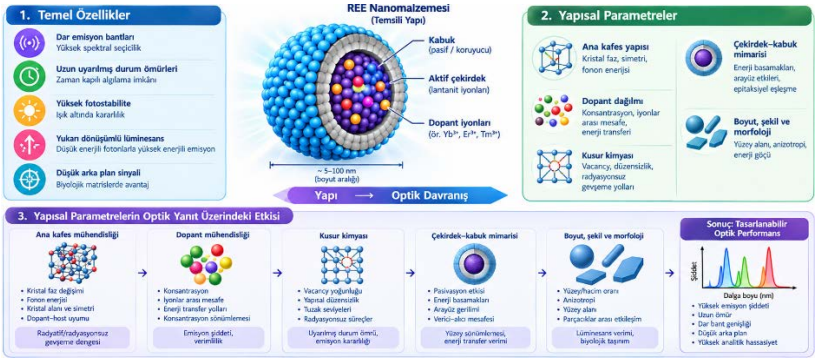
Hakan ŞAHAL[1]

1. GİRİŞ: NTE NANOMALZEMELERİNDE YAPI-ÖZELLİK İLİŞKİSİ

Nadir toprak elementi (NTE) içeren nanomalzemeler, dar emisyon bantları, uzun uyarılmış durum ömürleri, yüksek fotostabiliteleri ve uygun tasarımlarda yukarı dönüşümlü lüminesans göstermeleri nedeniyle biyosensör ve biyogörüntüleme uygulamalarında önemli bir malzeme sınıfı hâline gelmiştir [Wang vd., 2024; Jun vd., 2023]. Özellikle yukarı dönüşümlü nanomalzemelerde, düşük enerjili uyarımın daha yüksek enerjili emisyona dönüştürülmesi, biyolojik ortamlarda arka plan sinyalinin azaltılmasına olanak sağlayabilmektedir. Bununla birlikte, NTE nanomalzemelerinin optik performansı yalnızca kullanılan lantanit iyonuna bağlı değildir [Tsang vd., 2024]. Kristal fazı ve ana kafes yapısı, dopant iyonlarının derişimi ve dağılımı, iyonlar arası enerji transferi, kristal kusurları, parçacık boyutu ve morfoloji ile çekirdek-kabuk mimarisi lüminesans davranışını birlikte belirlemektedir [Algar vd., 2021]. Özellikle nanoparçacıklarda artan yüzey/hacim oranı, yüzey kaynaklı radyasyonsuz sönümlemeyi güçlendirebildiğinden, yüzeyin ve çekirdek-kabuk yapısının kontrolü kritik önem

[1] Doç. Dr., Munzur Üniversitesi, Tunceli M.Y.O, Gıda İşleme Bölümü, Tunceli, Türkiye, ORCID: 0000-0001-8714-1735.

taşımaktadır. Düşük fonon enerjili ana kafesler ve uygun duyarlılaştırıcı-aktivatör kombinasyonları da enerji kayıplarının sınırlandırılmasında önemli rol oynar. Bu nedenle NTE nanomalzemelerinin geliştirilmesi, yalnızca yüksek emisyon şiddetine ulaşmayı değil, yapı, enerji transferi ve yüzey özellikleri arasındaki ilişkinin birlikte optimize edilmesini gerektiren bir yapı-özellik-performans problemidir [Wu vd., 2024; Arpin ve., 2013]. Bu bölümde söz konusu ilişki; lantanitlerin elektronik yapısı, yukarı dönüşüm mekanizmaları ve kafes, dopant, yüzey ve morfoloji temelli tasarım değişkenleri üzerinden ele alınacaktır.



Şekil 1. NTE katkılı nanomalzemelerde yapı-özellik ilişkisi

2. LANTANİTLERİN ELEKTRONİK YAPISI VE LÜMİNESANSIN FOTOFİZİKSEL TEMELLERİ

2.1. Lantanitlerin Elektronik Yapısının Lüminesans Davranışındaki Rolü

NTE içeren nanomalzemelerin karakteristik optik özellikleri, büyük ölçüde lantanit iyonlarının kısmen dolu 4*f* elektronik yapısından kaynaklanmaktadır. 4*f* elektronlarının dıştaki $5s^2$ ve $5p^6$ elektronları tarafından perdelenmesi, lantanit merkezlerinin çevresel etkilerden görece az etkilenmesine ve

karakteristik, dar emisyon bantları ile uzun uyarılmış durum ömürlerinin ortaya çıkmasına katkı sağlar. Bununla birlikte kristal alan, yerel simetri ve koordinasyon çevresi enerji düzeylerinin ayrıntılarını ve geçiş olasılıklarını değiştirebilir. Bu nedenle lantanit iyonlarının optik davranışı, iyonun elektronik yapısı ile bulunduğu kristal çevrenin birlikte değerlendirilmesini gerektirir [Azmi, 2026; Suta vd., 2019].

2.2. 4*f*-4*f* Elektronik Geçişleri ve Lüminesansın Kökeni

Lantanit lüminesansı, temel olarak uyarılmış elektronik durumlar arasındaki radyatif geçişlerden kaynaklanır. Uyarma sonrasında oluşan enerji, radyatif veya radyasyonsuz yollarla sistemden uzaklaştırılabilir ve gözlenen emisyon bu iki sürecin rekabeti tarafından belirlenir. 4*f*-4*f* geçişleri, serbest iyon yaklaşımında Laporte seçimi açısından yasaklanmış veya düşük olasılıklı geçişler olduğundan, birçok lantanit sisteminde uzun uyarılmış durum ömürlerine katkıda bulunur. Ancak bu geçişler mutlak anlamda "tamamen yasak" değildir. Kristal alan ve elektronik durumların karışması geçiş olasılığını değiştirebilir. Böylece lantanitlerin karakteristik elektronik yapısı, bulunduğu kristal çevre tarafından modüle edilen bir lüminesans davranışı oluşturur [Bazhukova vd., 2020; Song vd., 2026].

2.3. Radyatif ve Radyasyonsuz Gevşeme Süreçleri

Uyarılmış bir lantanit merkezinin enerjisi radyatif gevşemeyle foton olarak veya radyasyonsuz gevşemeyle farklı enerji aktarım mekanizmaları üzerinden kaybedilebilir. Basitleştirilmiş olarak toplam bozunma hızı,

$$\Phi = \frac{k_r}{k_{toplam}} = \frac{k_r}{k_r + k_{nr}}$$

şeklinde ifade edilir. Buna bağlı lüminesans ömrü ise;

$$\tau = \frac{1}{k_r + k_{nr}}$$

olarak tanımlanabilir. Burada (k_r) radyatif bozunma hızını, (k_{nr}) radyasyonsuz bozunma hızını ve (k_{toplam}) toplam bozunma hızını göstermektedir.

Bu nedenle yüksek lüminesans performansı yalnızca radyatif geçişlerin etkinliğine değil, radyasyonsuz enerji kayıplarının sınırlandırılmasına da bağlıdır. Nanoölçekte artan yüzey/hacim oranı, yüzeydeki kusurlar ve yüksek enerjili titreşimsel gruplarla etkileşimi artırarak sönümlemeyi güçlendirebilir. Bu durum özellikle küçük parçacıklarda yüzey ve çekirdek-kabuk tasarımını önemli hâle getirmektedir [Zhou vd., 2026].

2.4. Lüminesans Ömrü ve Zamansal Sinyal Ayrımı

Lüminesans ömrü, uyarılmış elektronik durumun karakteristik bozunma zamanını ifade eder. Lantanit merkezlerinde bu süre çoğunlukla mikrosaniye-milisaniye ölçeğine ulaşabilir. Uzun ömürlü emisyon, kısa ömürlü saçılma ve biyolojik otofloresans bileşenlerinden zamansal olarak ayrılabildiği için zaman-kapılı algılamada önemli bir avantaj sağlar. Böylece ölçüm, uyarma sonrasındaki uygun zaman aralığında gerçekleştirilerek arka plan katkısı azaltılabilir [Wang vd., 2024; Huang vd., 2024].

2.5. Kuantum Verimi ve Lüminesans Ömrünün Birlikte Değerlendirilmesi

Lüminesans ömrü ve kuantum verimi, bir NTE nanomalzemenin fotofiziksel performansını farklı yönlerden tanımlar. Lüminesans ömrü uyarılmış durumun zaman ölçeğini belirtirken, fotolüminesans kuantum verimi absorplanan fotonların ne ölçüde emisyonla sonuçlandığını ifade eder. Basitleştirilmiş bir modelde;

$$\Phi = \frac{Yayılan\ Foton\ Sayısı}{Absorbe\ Edilen\ Foton\ Sayısı} = \frac{k_r}{k_r + k_{nr}}$$

ilişkisi kullanılabilir.

Bu nedenle yalnızca emisyon şiddetinin veya kuantum veriminin değerlendirilmesi yeterli değildir. Lüminesans ömrü, kuantum verimi, spektral özellikler ve sinyal kararlılığının birlikte incelenmesi, malzemenin gerçek fotofiziksel performansının daha kapsamlı biçimde ortaya konulmasını sağlar.

2.6. Kristal Çevrenin Lüminesans Üzerindeki Fotofiziksel Etkisi

Lantanit iyonunun elektronik yapısı lüminesansın temelini oluştururken, kristal çevre bu davranışın ayrıntılarını belirler. Ana kafesin fonon enerjisi, kristal simetrisi ve yerel koordinasyon çevresi, enerji düzeylerini, enerji transferini ve radyasyonsuz gevşeme süreçlerini etkileyebilir. Özellikle düşük fonon enerjili kafeslerin seçimi, çok fononlu radyasyonsuz gevşemenin sınırlandırılması açısından önem taşımaktadır [Kar vd., 2012; Song vd., 2016].

2.7. Spektral Özellikler ve Dar Emisyon Bantlarının Analitik Önemi

Lantanitlerin $4f$ elektronik yapısı, karakteristik dar emisyon bantlarının oluşmasına katkıda bulunur. Bu özellik, farklı optik sinyallerin birbirinden ayrılmasının gerekli olduğu çoklu algılama sistemlerinde kullanılabilir. Ancak çoklu algılama yalnızca emisyon dalga boylarının farklı olmasına bağlı değildir. Dopantların uzamsal dağılımı, aralarındaki enerji transferi ve ana kafesin özellikleri de elde edilen spektral yanıtı belirler [Wang vd., 2022].

Lüminans ömrünün spektral bilgiyle birlikte değerlendirilmesi, sinyalin hem spektral hem de zamansal

boyutunun kullanılmasına olanak verir. Böylece NTE nanomalzemelerinde optik yanıt, yalnızca "hangi dalga boyunda emisyon oluştuğu" üzerinden değil, aynı zamanda "emisyonun hangi zaman ölçeğinde gerçekleştiği" üzerinden de değerlendirilebilir. Bu yaklaşım, NTE nanomalzemelerinin fotofiziksel tasarımını doğrudan analitik performansla ilişkilendiren temel yapı-özellik bağlantılarından biridir.

3. YUKARI DÖNÜŞÜMLÜ LÜMİNESANS: MEKANİZMALAR VE ENERJİ TRANSFERİ

3.1. Yukarı Dönüşümlü Lüminesansın Temel Prensibi

Yukarı dönüşümlü lüminesans (upconversion luminescence, UCL), birden fazla düşük enerjili fotonun ardışık olarak soğurulması sonucunda daha yüksek enerjili fotonların yayılmasıyla gerçekleşen doğrusal olmayan bir anti-Stokes optik süreçtir. Lantanit katkılı nanomalzemelerde bu dönüşüm, çok basamaklı enerji seviyeleri ve iyonlar arası enerji transferi üzerinden gerçekleşir. Bu nedenle UCL davranışı yalnızca lantanit iyonlarının enerji düzeylerine değil, dopantların uzamsal dağılımına ve ana kafesin özelliklerine de bağlıdır. NIR uyarma ve uzun lüminesans ömrü, UCL sistemlerinin spektral ve zamansal sinyal ayrımından yararlanılmasını sağlayarak biyosensör uygulamalarındaki önemini artırmaktadır [Zhou vd., 2015].

3.2. Duyarlılaştırıcı ve Aktivatör İyonların Rolü

Lantanit tabanlı UCL sistemlerinde enerji dönüşümü çoğunlukla duyarlılaştırıcı ve aktivatör iyonların birlikte kullanılmasına dayanır. Duyarlılaştırıcı, uyarma ışığını absorplayarak enerjinin sisteme alınmasını ve aktivatöre aktarılmasını kolaylaştırırken, aktivatör karakteristik emisyonu oluşturur. Yb^{3+}, yaklaşık 980 nm bölgesindeki uygun soğurma

özelliği nedeniyle yaygın bir duyarlılaştırıcıdır [Ma vd., 2022]. Er^{3+} ve Tm^{3+} gibi aktivatörlerle birlikte farklı emisyon bölgelerine erişilebilir [Wang vd., 2009]. Bununla birlikte verimli bir UCL için yalnızca iyon seçimi değil, enerji düzeylerinin eşleşmesi ve iyonların kristal içerisindeki konumları da birlikte optimize edilmelidir.

3.3. Enerji Transferi ile Yukarı Dönüşüm (ETU)

Enerji transferi ile yukarı dönüşüm (ETU), lantanit katkılı nanomalzemelerde yaygın kullanılan UCL mekanizmalarındandır. Bu süreçte duyarlılaştırıcı tarafından absorplanan enerji, bir veya daha fazla basamakta aktivatöre aktarılır ve yüksek enerjili emisyon oluşturulur. Yb^{3+}-Er^{3+} ve Yb^{3+}-Tm^{3+} sistemleri tipik örneklerdir.

ETU verimi, dopant derişimi, iyonlar arası mesafe ve enerji düzeyi uyumu tarafından belirlenir. Dopant konsantrasyonunun artırılması belirli bir noktaya kadar enerji transferini iyileştirebilir. Ancak aşırı katkılama, çapraz gevşeme ve enerji göçü gibi kayıp yollarını artırarak konsantrasyon sönümlemesine neden olabilir. Bu nedenle optimum dopant bileşimi, enerji transferi ile enerji kayıpları arasındaki dengeye göre belirlenmelidir [Wang vd., 2009].

3.4. Uyarılmış Durum Soğurması (ESA)

Uyarılmış durum soğurması (ESA), aynı lantanit iyonunun ardışık fotonları absorplayarak daha yüksek enerji düzeylerine ulaşmasını içeren bir mekanizmadır. İlk foton iyonu ara bir uyarılmış duruma taşırken, ikinci foton daha yüksek bir seviyeye geçişi sağlar ve bunu radyatif emisyon izleyebilir. ESA'nın etkinliği, ilgili enerji düzeylerinin uygunluğuna ve geçiş olasılıklarına bağlıdır. Bir UCL sisteminde ESA ve ETU birlikte veya farklı ağırlıklarda rol oynayabileceğinden, gözlenen emisyonun mekanizması yalnızca son emisyon bandına bakılarak belirlenmemelidir. Uyarma spektrumu, enerji seviyeleri ve güç

bağımlılığı gibi veriler mekanizmanın açıklanmasında önem taşır [Torres vd., 2021].

3.5. Çapraz Gevşeme ve Enerji Yeniden Dağılımı

Çapraz gevşeme (CR), komşu lantanit iyonları arasında enerjinin yeniden dağıtılmasını sağlayan radyasyonsuz bir etkileşimdir. Özellikle yüksek dopant konsantrasyonlarında iyonlar arası mesafenin azalması, bu sürecin olasılığını artırabilir. Çapraz gevşeme, bazı sistemlerde istenmeyen bir enerji kaybı ve konsantrasyon sönümlemesi oluştururken, uygun enerji düzeyi tasarımında emisyon kanallarının kontrolüne de katkıda bulunabilir. Bu nedenle CR, UCL tasarımında yalnızca bir kayıp mekanizması olarak değil, enerji akışını belirleyen önemli bir etkileşim olarak değerlendirilmelidir [Zhou vd., 2015; Sedlmeier vd., 2015].

3.6. Foton Çığı Mekanizması

Foton çığı (PA), güçlü doğrusal olmayan davranış gösteren özel bir yukarı dönüşüm rejimidir. Mekanizmada zayıf temel durum soğurması, etkin uyarılmış durum soğurması ve çapraz gevşeme arasında pozitif geri besleme oluşur. Bunun sonucunda belirli bir eşik uyarma gücünün üzerinde emisyon şiddeti keskin biçimde artabilir. Bu eşik davranışı, PA'yı geleneksel ETU ve ESA süreçlerinden ayıran temel özelliklerden biridir. Güncel çalışmalar, PA'nın çok yüksek doğrusal olmayanlık ve hassas optik algılama açısından önemli bir araştırma alanı olduğunu göstermektedir [Wang vd., 2009].

3.7. UCL Verimliliğini Belirleyen Temel Faktörler

UCL verimi, birden fazla yapısal ve fotofiziksel parametrenin ortak etkisiyle belirlenir. Bunlar başlıca lantanitlerin enerji düzeyleri, duyarlılaştırıcı/aktivatör oranı, iyonlar arası mesafe, ana kafesin fonon özellikleri, dopant dağılımı ve nanoparçacık yüzeyidir. Düşük fonon enerjili ana

kafesler, çok fononlu radyasyonsuz gevşemeyi sınırlandırarak enerji kayıplarının azaltılmasına katkı sağlayabilir. Öte yandan dopant konsantrasyonunun aşırı artırılması ve yüzeydeki sönümleme merkezlerinin artması UCL verimini düşürebilir. Bu nedenle yüksek performanslı UCL tasarımında amaç tek bir parametreyi maksimize etmek değil, enerji transferi ve enerji kayıpları arasındaki dengeyi optimize etmektir [Chen vd., 2014; Chien vd., 2026].

3.8. UCL Sistemlerinde NIR Uyarımın Önemi

NIR uyarma, lantanit katkılı UCL nanomalzemelerinin biyomedikal uygulamalardaki önemli özelliklerinden biridir. NIR ışığın kullanılması, uygun deneysel koşullarda biyolojik ortamlarda arka plan sinyalinin azaltılmasına ve sinyalin daha etkin ayrıştırılmasına katkıda bulunabilir. Yb^{3+} duyarlılaştırıcılı sistemlerde yaklaşık 980 nm uyarma yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte uygun uyarma dalga boyu, yalnızca biyolojik ortamın optik özelliklerine değil, duyarlılaştırıcı ve nanomalzeme mimarisinin enerji düzeylerine de bağlıdır [Ma vd., 2022].

3.9. UCL'de Spektral ve Zamansal Sinyal Üretimi

UCL sistemleri, sinyal üretiminde hem spektral hem de zamansal ayrımdan yararlanılmasına olanak sağlar. Anti-Stokes emisyon, uyarma ışığının spektral olarak ayrılmasını kolaylaştırırken, lantanitlerin uzun uyarılmış durum ömürleri zaman çözünürlüklü ölçümlere olanak verir. Böylece analizde yalnızca emisyon dalga boyu değil, emisyonun zamansal davranışı da kullanılabilir. Bu yaklaşım, özellikle çoklu algılama ve spektral kodlama uygulamalarında önem taşımaktadır. Bununla birlikte yüksek emisyon şiddeti tek başına yeterli değildir; arka plan sinyali, sinyal kararlılığı, tekrarlanabilirlik ve enerji transfer yollarının kontrolü birlikte değerlendirilmelidir. Bu nedenle UCL nanomalzemelerinde optik performans, spektral

özellik-zaman çözünürlüğü-enerji transferi-yapısal mimari ilişkisi içerisinde ele alınmalıdır [Chen vd., 2014; Chien vd., 2026].

4. ANA KAFES MÜHENDİSLİĞİ: KRİSTAL FAZ, FONON ENERJİSİ VE KRİSTAL ÇEVRE

4.1. Ana Kafesin NTE Nanomalzemelerindeki Rolü

Ana kafes, lantanit iyonlarını barındıran pasif bir taşıyıcıdan ziyade, onların fotofiziksel davranışını belirleyen temel yapısal bileşenlerden biridir. Kristal faz, fonon özellikleri, yerel simetri, koordinasyon çevresi ve dopant-kafes uyumu, enerji transferi, radyasyonsuz gevşeme ve dolayısıyla lüminesans performansı üzerinde doğrudan etkilidir. Bu nedenle aynı lantanit kombinasyonunu içeren farklı ana kafesler farklı optik davranışlar gösterebilir. Uygun ana kafes seçimi, yalnızca yüksek emisyon şiddeti değil, aynı zamanda yapısal kararlılık ve tekrarlanabilir optik yanıt açısından da değerlendirilmelidir [Ming vd., 2026; Liu vd., 2022; He vd., 2026].

4.2. Kristal Faz Kontrolü ve Faza Bağlı Lüminesans

Kristal faz, NTE katkılı UCL nanomalzemelerinde önemli bir tasarım değişkenidir. Aynı kimyasal bileşimin farklı kristal yapılarda bulunması, lantanitlerin yerel çevresini ve enerji transfer koşullarını değiştirebilir. Bu nedenle faz kontrolü doğrudan optik performansla ilişkilidir. Özellikle β-$NaYF_4$, düşük fonon enerjisi ve uygun kristal çevresi nedeniyle yüksek UCL performansıyla yaygın biçimde ilişkilendirilmiştir ve çoğu sistemde kübik α-fazdan daha yüksek emisyon verimi bildirilmiştir. Bununla birlikte bu üstünlüğün yalnızca düşük fonon enerjisiyle açıklanması yeterli değildir; kristal simetrisi, iyonların yerleşimi ve yapısal düzensizlik gibi unsurlar da birlikte değerlendirilmelidir. Faz mühendisliğinde yalnızca hedef fazın

elde edilmesi değil, faz saflığının, kristal homojenliğin ve sentez tekrarlanabilirliğinin korunması da önemlidir. Bu nedenle faz karakterizasyonu, lüminans ölçümleriyle birlikte değerlendirilmelidir [Zhou vd., 2026; Karthikeyan vd., 2026].

4.3. Ana Kafes Fonon Enerjisi ve Radyasyonsuz Gevşeme

Ana kafesin fonon enerjisi, uyarılmış lantanit iyonlarından kafese gerçekleşen radyasyonsuz enerji aktarımını belirleyen önemli parametrelerden biridir. Yüksek fonon enerjili kafeslerde çok fononlu gevşeme daha etkin hâle gelebilirken, düşük fonon enerjili kafesler bu kayıpları sınırlandırarak UCL veriminin korunmasına katkı sağlayabilir. Bu nedenle florür tabanlı kafesler, özellikle $NaYF_4$, yüksek verimli UCL sistemlerinde sıklıkla tercih edilmektedir. Bununla birlikte düşük fonon enerjisi tek başına yeterli bir seçim ölçütü değildir. Ana kafesin kimyasal ve yapısal kararlılığı, sentezlenebilirliği ve uygulama koşullarındaki davranışı da dikkate alınmalıdır. Bu açıdan florür ve oksit kafesleri arasında optik performans ile kararlılık bakımından bir tasarım dengesi söz konusudur [Skripka, 2026; Liv d., 2025].

4.4. Kafes Simetrisi ve Kristal Alan Etkileri

Ana kafesin yerel simetrisi, lantanit iyonlarının elektronik düzeylerini ve optik geçişlerini etkileyebilir. 4f elektronik durumlarının kristal alan tarafından modüle edilmesi, enerji seviyelerinde Stark bölünmesine ve buna bağlı olarak emisyon spektrumunun ayrıntılı yapısında değişimlere yol açar. Bu nedenle lantanit merkezinin yalnızca kimliği değil, bulunduğu kristalografik ortam da emisyon davranışının belirlenmesinde dikkate alınmalıdır. Daha düşük simetrili çevreler bazı lantanit geçişlerinde elektrik dipol karakterinin güçlenmesine katkıda bulunabilir. Ancak bu etkinin büyüklüğü iyonun elektronik yapısına ve kristal çevreye bağlı olduğundan, "düşük simetri her

zaman daha yüksek lüminesans sağlar" şeklinde genelleme yapılmamalıdır [Zhou vd., 2026; Lamon vd., 2024].

4.5. Dopant-Ana Kafes Uyumluluğu

Dopant iyonunun ana kafese başarılı biçimde yerleşmesi; iyon yarıçapı, değerlik, koordinasyon geometrisi ve kafesteki olası yerleşim bölgeleri arasındaki uyuma bağlıdır. Uygun yapısal uyum, kafes deformasyonunu sınırlandırabilirken, belirgin uyumsuzluklar yerel gerilme ve kusur oluşumunu artırabilir. Bu kusurlar bazı durumlarda radyasyonsuz enerji kayıpları için merkezler oluşturabileceğinden, dopant-kafes uyumu UCL tasarımında önemli bir parametredir. Özellikle yüksek dopant konsantrasyonlarında iyonlar arası etkileşimlerin yanı sıra lokal yapısal bozulmaların da dikkate alınması gerekir. Ana kafes seçimi bu nedenle enerji düzeyi uyumu ile yapısal uyumun birlikte değerlendirilmesini gerektirir [Klier vd., 2015; Qin vd., 2018].

4.6. Kafes Gerilimi ve Gerilim Mühendisliği

Dopant ile ana kafes arasındaki boyutsal veya koordinasyonel uyumsuzluk, kristal içerisinde gerinim ve yerel deformasyon oluşturabilir. Bu deformasyonlar kontrollü biçimde kullanıldığında lantanit iyonlarının yerel çevresini ve dolayısıyla fotofiziksel davranışını değiştirmek için bir tasarım parametresine dönüştürülebilir. Ancak gerinimin artırılması tek başına olumlu bir sonuç oluşturmaz. Aşırı yapısal bozulma kusur yoğunluğunu artırarak radyasyonsuz enerji kayıplarını güçlendirebilir. Bu nedenle gerinim mühendisliğinin amacı maksimum deformasyon oluşturmak değil, hedeflenen optik özellikleri sağlayacak kontrollü bir yapısal ortam geliştirmektir. Bu ilişkinin doğrulanmasında XRD-Rietveld analizi, HRTEM ve Raman spektroskopisi gibi yapısal yöntemlerin lüminesans ömrü ve kuantum verimi gibi optik ölçümlerle birlikte değerlendirilmesi önemlidir. Böylece gözlenen optik değişimin

gerçekten yapısal bir değişimle ilişkili olup olmadığı daha güvenilir biçimde ortaya konabilir [Nosow vd., 2023; Malhotra vd., 2023].

4.7. Ana Kafes Seçiminde Optik Performans-Kararlılık Dengesi

Ana kafes seçiminde temel hedef yalnızca maksimum UCL şiddetine ulaşmak değildir. Biyosensör uygulamalarında kimyasal kararlılık, yapısal bütünlük, yüzey özellikleri ve sentez tekrarlanabilirliği de optik performans kadar önemlidir. Düşük fonon enerjili bir florür yüksek UCL verimi sağlayabilirken, bazı oksit kafesleri daha yüksek kimyasal veya yapısal kararlılık sunabilir. Dolayısıyla uygun ana kafes, tek bir parametrenin maksimuma çıkarıldığı yapıdan ziyade, fonon özellikleri, kristal çevre, dopant uyumu, optik verim ve uygulama koşullarındaki kararlılık arasında dengeli bir performans sağlayan yapıdır. Bu yaklaşım, ana kafes seçimini doğrudan yapı-özellik-performans ilişkisi içerisinde değerlendirmeyi mümkün kılar [Zhou vd., 2015; Dong vd., 2021; Tripathy vd., 2025].

5. DOPANT MÜHENDİSLİĞİ VE ENERJİ GÖÇ YOLLARININ TASARIMI

5.1. Dopant Mühendisliğinin Temel Yaklaşımı

NTE katkılı nanomalzemelerde optik performans, dopant türü, konsantrasyonu ve uzaysal dağılım ile doğrudan ilişkilidir. Dopant mühendisliği yalnızca uygun lantanit iyonlarının seçilmesini değil, bu iyonların birbirleriyle ve ana kafesle olan etkileşimlerinin kontrol edilmesini kapsar. UCL sistemlerinde duyarlılaştırıcı iyon uyarma enerjisinin sisteme alınmasını, aktivatör ise bu enerjinin karakteristik emisyona dönüştürülmesini sağlar. Bu nedenle temel hedef, toplam dopant

miktarını artırmak değil, uyarılma enerjisinin yararlı kanallara yönlendirilmesini sağlamaktır [Wang vd., 2009; Yu vd., 2026].

5.2. Duyarlılaştırıcı-Aktivatör İlişkisi

Duyarlılaştırıcı-aktivatör çiftinin etkinliği, enerji düzeyleri arasındaki uyuma ve iyonların kristal içerisindeki uzaysal konumlarına bağlıdır. Yb^{3+}, yaklaşık 980 nm bölgesindeki uygun soğurma özelliği nedeniyle yaygın bir duyarlılaştırıcıdır ve Er^{3+}, Nd^{3+}, Tm^{3+} gibi aktivatörlerle birlikte farklı emisyon bölgelerinin elde edilmesine olanak sağlar. Bu nedenle UCL'deki enerji akışı basit biçimde uyarma → duyarlılaştırıcı → enerji transferi → aktivatör → emisyon şeklinde ele alınabilir. Ancak gerçek sistemlerde enerji göçü, radyasyonsuz gevşeme ve çapraz gevşeme gibi yan yollar da bu akışı değiştirebilir [Wang vd., 2018; Arboleda vd., 2019].

5.3. Dopant Konsantrasyonu ve Konsantrasyon Sönümlemesi

Dopant konsantrasyonu, iyonlar arası ortalama mesafeyi ve dolayısıyla enerji transfer dinamiklerini etkileyen temel parametrelerden biridir. Konsantrasyonun artırılması belirli koşullarda enerji transferini güçlendirebilir. Ancak yüksek dopant yüklemelerinde iyonlar arası etkileşimler, enerji göçü ve bazı radyasyonsuz süreçler artarak konsantrasyon sönümlemesine yol açabilir. Bununla birlikte yüksek dopant konsantrasyonunun her durumda olumsuz olduğu da söylenemez. Uygun uzaysal sınırlandırma ve çekirdek-kabuk tasarımıyla bu sınırlamalar azaltılabilir. Bu nedenle dopant optimizasyonunda yalnızca emisyon şiddeti değil, lüminesans ömrü, kuantum verimi ve enerji transfer dinamikleri birlikte değerlendirilmelidir [Sun vd., 2019].

5.4. Dopantlar Arası Mesafe ve Enerji Transferi

Dopantlar arasındaki mesafe, radyasyonsuz enerji transferinin etkinliğini belirleyen önemli bir yapısal değişkendir. Çok büyük mesafelerde etkileşim zayıflarken, aşırı yakınlık bazı enerji kaybı yollarını güçlendirebilir. Bu nedenle optimum dopant dağılımı, enerji transferini sağlayacak yeterli yakınlık ile istenmeyen etkileşimleri sınırlayacak uzaysal ayrım arasında kurulmalıdır. Aynı toplam dopant konsantrasyonuna sahip iki nanoparçacığın farklı optik davranış göstermesi, dopantların yalnızca miktarının değil, kristal içerisindeki konumlarının da önemli olduğunu göstermektedir [Wiesholler, 2021; Xi vd., 2024].

5.5. Dopantların Uzaysal Dağılımı ve Enerji Göçü

Uyarılma enerjisi, bazı sistemlerde doğrudan duyarlılaştırıcıdan aktivatöre aktarılmak yerine birden fazla iyon üzerinden ardışık olarak göç edebilir. Bu nedenle dopantların uzaysal organizasyonu, enerji akışının yönlendirilmesinde önemli bir tasarım aracıdır. Özellikle Gd^{3+} alt kafesi içeren belirli $NaGdF_4$ tabanlı mimarilerde, Gd^{3+} iyonları enerji göçünde ara taşıyıcı olarak kullanılabilmektedir. Ancak bu davranış sistemin enerji düzeylerine ve mimarisine özgüdür. Tüm Gd^{3+} içeren yapılar için genellenmemelidir. Dolayısıyla dopant mühendisliğinde temel soru yalnızca "hangi iyon kullanılmalı?" değil, "enerji hangi iyonlar üzerinden ve hangi uzaysal yol boyunca taşınmalı?" sorusudur [Chen vd., 2012; Li vd., 2017].

5.6. Enerji Göçünün Yönlendirilmesi

Enerji göçü, uygun biçimde tasarlandığında uyarılma enerjisinin hedeflenen optik merkezlere ulaştırılmasını sağlayabilir. Bunun için duyarlılaştırıcı, ara enerji taşıyıcıları ve aktivatörlerin uzaysal konumları birlikte düzenlenebilir. Böylece dopant mühendisliği, enerjiyi sisteme alan duyarlılaştırıcı, emisyonu oluşturan aktivatör ve bazı özel mimarilerde enerji

göçünü destekleyen ara iyon veya alt kafeslerden oluşan çok işlevli bir tasarım yaklaşımına dönüşebilir. Bu işlevsel ayrım her malzeme için zorunlu değildir. Ancak karmaşık enerji transfer ağlarının anlaşılmasını kolaylaştırır [Liu vd., 2022; Wang vd., 2025].

5.7. Enerji Göçü ile Radyasyonsuz Enerji Kayıpları Arasındaki Denge

Enerji göçü her zaman emisyon artışıyla sonuçlanmaz. Uyarılma enerjisinin yüzey kusurlarına, yapısal kusurlara veya diğer sönümleme merkezlerine taşınması durumunda enerji radyasyonsuz olarak kaybedilebilir. Özellikle yüksek dopant yoğunluklarında uzun menzilli enerji göçü, yüzey sönümlemesiyle güçlü biçimde etkileşebilir. Bu nedenle enerji göçü mühendisliğinde amaç enerjiyi mümkün olduğunca uzağa taşımak değil, enerjiyi doğru optik merkeze ulaştırmaktır [Yu vd., 2025; Zhou vd., 2024].

5.8. Dopant Mühendisliğinde Optimizasyon Yaklaşımı

Dopant optimizasyonu; duyarlılaştırıcı/aktivatör oranı, toplam dopant konsantrasyonu, iyonlar arası mesafe, uzaysal dağılım ve ana kafes özelliklerinin birlikte değerlendirilmesini gerektirir. Bir parametredeki iyileşme başka bir enerji kaybı mekanizmasını güçlendirebileceğinden, tek değişkenli optimizasyon çoğu durumda yetersiz kalabilir. Bu nedenle optimum bileşim deneysel olarak belirlenmeli ve emisyon şiddeti; lüminesans ömrü, kuantum verimi ve mümkün olduğunda enerji transfer kinetiği ile birlikte değerlendirilmelidir [Munna vd., 2026; Siefe vd., 2019].

5.9. Dopant Mühendisliği için Karakterizasyon Gereksinimi

Dopant mühendisliğinin doğrulanması yalnızca toplam element miktarının belirlenmesine dayandırılmamalıdır. Kristal yapı, dopantların kafese dahil olması ve uzaysal dağılımı yapısal karakterizasyonla, optik sonuçlar ise emisyon spektrumları, lüminesans ömrü ve kuantum verimiyle birlikte değerlendirilmelidir. Böylece kimyasal bileşim ile gerçek enerji transfer davranışı arasındaki ilişki kurulabilir. Bu yaklaşım, dopant mühendisliğini yalnızca sentez parametrelerinin değiştirilmesine dayalı bir işlem olmaktan çıkararak karakterizasyon destekli bir yapı-özellik tasarımına dönüştürür.

6. KUSUR KİMYASI VE KONTROLLÜ DÜZENSİZLİK

6.1. Kusur Kimyasının NTE Nanomalzemelerindeki Önemi

NTE nanomalzemeleri ideal kristal yapılar değildir. Boşluklar, arayer kusurları, yer değiştirme kusurları ve yüzey kusurları içerebilir. Bu kusurlar lantanit iyonlarının yerel çevresini ve enerji transfer yollarını değiştirerek lüminesans davranışını etkileyebilir [Dong vd., 2021; Pawade vd., 2022]. Bu nedenle kusurlar yalnızca yapısal bozukluklar olarak değil, fotofiziksel davranışı değiştirebilen aktif yapısal bileşenler olarak değerlendirilmelidir. Bununla birlikte, kusur mühendisliğinin temel amacı kusur sayısını artırmak değil, hangi kusurun hangi koşulda yararlı veya zararlı olduğunu kontrol etmektir.

6.2. NTE Nanomalzemelerinde Temel Kusur Türleri

Kristal kusurları genel olarak boşluk, arayer ve yer değiştirme kusurları şeklinde sınıflandırılabilir. Kullanılan ana kafese bağlı olarak anyon boşlukları, oksijen boşlukları veya

katyon kusurları önem kazanabilir. Kusurların etkisi yalnızca türlerine değil, yoğunluklarına, kristal içerisindeki konumlarına ve lantanit merkezleriyle olan etkileşimlerine de bağlıdır [Wang vd.,2022; You vd., 2018]. Bu nedenle aynı kusur türü farklı yoğunluk veya farklı yerel çevrelerde farklı optik sonuçlar doğurabilir.

6.3. Kusurların Enerji Seviyeleri Üzerindeki Etkisi

Bazı kristal kusurları, ideal kafeste bulunmayan elektronik enerji durumlarının oluşmasına neden olabilir. Bu durumlar lantanitlerin uyarılmış durum dinamiklerini ve enerji transfer yollarını değiştirebilir. Ancak kusur kaynaklı ara enerji seviyelerinin her durumda lüminesansı artıracağı varsayılmamalıdır. Bazı kusurlar uyarılma enerjisini yakalayarak radyasyonsuz kayıpları artırabilir ve böylece UCL verimini düşürebilir [Gnach vd., 2015; Yiv d., 2020].

6.4. Kusurların Lüminesans Üzerindeki Olumlu ve Olumsuz Etkileri

Kusur-lüminesans ilişkisi doğrusal değildir. Kontrollü biçimde oluşturulan bazı kusurlar yerel elektronik yapıyı, enerji transferini veya emisyon yollarını değiştirebilirken, yüksek kusur yoğunluğu radyasyonsuz enerji kayıplarını artırabilir. Özellikle yüzey kusurları, nanoölçekte önemli sönümleme merkezleri oluşturabilmektedir. Bu nedenle kusur mühendisliğinde hedef kusurları tamamen ortadan kaldırmak veya maksimum düzeye çıkarmak değil, hedeflenen fotofiziksel davranışı sağlayacak kusur yapısını belirlemektir [Nguyen vd., 2023; Hou vd., 2024].

6.5. Anyon Boşlukları ve Oksijen Boşlukları

Anyon boşlukları, lantanit iyonlarının yerel koordinasyon çevresini ve enerji transfer koşullarını değiştirebilir. Oksijen boşlukları ise oksit ve oksihalid tabanlı bazı sistemlerde elektronik yapı ve enerji transfer süreçleri üzerinde işlevsel rol

üstlenebilir. Bununla birlikte oksijen boşluklarının etkisi malzeme sistemine özgüdür; bazı yapılarda sönümlemeye katkıda bulunurken, uygun tasarımda enerji aktarımı veya emisyon modülasyonu için kullanılabilir. Yayımlanan bir çalışmada oksijen boşlukları ile Er^{3+} merkezleri arasındaki etkileşimlerin UCL'nin dinamik olarak modüle edilmesinde kullanılabildiği gösterilmiştir [Song vd., 2025].

6.6. Kusur Yoğunluğu ve Optik Performans Arasındaki Denge

Kusur yoğunluğu arttıkça yeni enerji transfer yollarının ortaya çıkması mümkün olmakla birlikte radyasyonsuz gevşeme olasılığı da artabilir. Bu nedenle kusur yoğunluğu, dopant konsantrasyonunda olduğu gibi bir optimum bölge problemi olarak ele alınmalıdır. Özellikle yüksek dopant konsantrasyonlarında kusurlar, enerji göçünün sonlanabileceği sönümleme merkezleri oluşturarak optik kayıpları artırabilir [Xi vd., 2024].

6.7. Kusurlar ve Enerji Göç Yolları

Uyarılma enerjisinin kristal içerisinde taşınması sırasında kusurlar enerji akışını değiştirebilir. Enerji göçünün bir sönümleme merkezine ulaşması, emisyon yerine radyasyonsuz gevşemeyle sonuçlanabilir. Bu nedenle kusur dağılımı, dopantların uzaysal organizasyonuyla birlikte değerlendirilmelidir. Etkin bir tasarımda enerji göçünün başlangıç, aktarım ve sonlanma noktalarının mümkün olduğunca kontrol edilebilir olması gerekir [Mir vd., 2020].

6.8. Kusur Mühendisliği ile Kontrollü Düzensizlik

Kusur mühendisliği, kristal düzensizliğinin kontrollü biçimde oluşturulması veya azaltılması yoluyla fotofiziksel özelliklerin ayarlanmasını amaçlar. Sentez koşulları, atmosfer, ısıl işlem ve bileşim değişiklikleri kusur türlerini ve

yoğunluklarını etkileyebilir. Bununla birlikte, belirli bir kusur türünün yalnızca sentez koşullarından çıkarılması yeterli değildir; kusurun gerçekten oluştuğu ve optik davranış üzerinde etkili olduğu deneysel olarak gösterilmelidir [Kar vd., 2015; Yuan vd., 2025].

6.9. Kusurların Yapısal ve Optik Karakterizasyonu

Kusur mühendisliğinde yapısal ve optik karakterizasyonun birlikte yürütülmesi gerekir. Kusur oluşumunu doğrulamak için uygun yapısal, spektroskopik veya yüzey duyarlı tekniklerden yararlanılabilir. Elde edilen sonuçlar lüminesans spektrumları, ömür ve kuantum verimi ile ilişkilendirilebilir. Özellikle kusur yoğunluğu değiştirilirken optik performanstaki değişimin aynı anda izlenmesi, gerçek bir yapı-özellik ilişkisi kurulması açısından önemlidir. Güncel çalışmalar da yüzey kusurlarının doğrudan tanımlanmasının, UCL sönümleme mekanizmalarının anlaşılması açısından kritik olduğunu göstermektedir [Sun vd., 2019; Xiang vd., 2020].

7. ÇEKİRDEK-KABUK VE ÇOK KATMANLI NANO MİMARİLER

Nanoölçekte yüzey/hacim oranının artması, lantanit merkezlerinin yüzeydeki kusurlar ve yüksek enerjili titreşimsel gruplarla etkileşimini artırarak radyasyonsuz enerji kayıplarını güçlendirebilir. Bu nedenle çekirdek-kabuk mimarileri, aktif merkezleri yüzeyden uzakta tutarak veya dopantları uzaysal olarak sınırlandırarak enerji kayıplarını azaltmak için kullanılan temel tasarım yaklaşımlarından biridir.

7.1. Çekirdek-Kabuk Mimarilerinin Temel Yaklaşımı

Çekirdek-kabuk tasarımı, dopant dağılımının uzaysal olarak sınırlandırılmasını ve yüzey etkilerinin kontrol edilmesini sağlar. İnert kabuklar esas olarak aktif çekirdeği yüzey

sönümleme merkezlerinden izole ederken, aktif kabuklarda duyarlılaştırıcı, aktivatör veya enerji göçünde görev alan iyonlar farklı katmanlara yerleştirilebilir. Böylece enerji transferi yalnızca iyon kimyasıyla değil, katmanlar arasındaki uzaysal organizasyonla da kontrol edilir.

7.2. Yüzey Sönümlemesinin Azaltılması

İnert kabuk büyütülmesi, yüzeydeki sönümleme merkezleri ile optik olarak aktif lantanit iyonları arasındaki etkileşimi azaltarak UCL performansını belirgin biçimde artırabilir. Özellikle küçük nanoparçacıklarda yüzey kaynaklı sönümleme önemli olduğundan, kabuk pasivasyonu boyut küçültmenin optik açıdan doğurduğu kayıpları azaltabilir. Bununla birlikte gerekli kabuk kalınlığı sistemden sisteme değişir ve tek bir evrensel optimum kalınlıktan söz edilemez [Wang vd., 2011; Fischer vd., 2016].

7.3. Aktif Çekirdek-Kabuk Sistemleri

Aktif çekirdek-kabuk mimarilerinde çekirdek ve kabuk yalnızca koruyucu ve aktif bölge olarak değil, enerji transfer ağının farklı bileşenleri olarak işlev görür. Duyarlılaştırıcı ve aktivatörlerin farklı katmanlara yerleştirilmesi, enerji akışının uzaysal olarak yönlendirilmesine olanak sağlayabilir. Gd^{3+} alt kafeslerinin enerji göçünde kullanıldığı $NaGdF_4$ tabanlı mimariler bunun özel örneklerindendir [Chen vd., 2015; Liu vd., 2021].

7.4. Çok Katmanlı Mimari ve Enerji Basamaklarının Tasarımı

Çekirdek-kabuk-kabuk gibi çok katmanlı yapılar, farklı fotofiziksel işlevlerin ayrı bölgelerde gerçekleştirilmesine olanak tanır. İç çekirdek emisyon merkezlerini, ara katman enerji göçünü veya istenmeyen etkileşimlerin sınırlandırılmasını, dış katman ise pasivasyon veya duyarlılaştırmayı üstlenebilir. Böylece enerji

toplama, aktarım ve emisyon süreçleri tek bir nanoparçacık içinde uzaysal olarak ayrıştırılabilir. Nd^{3+} içeren bazı çok katmanlı mimarilerde farklı NIR uyarma bölgelerine erişilebilmesi, bu yaklaşımın enerji akışını yalnızca artırmakla kalmayıp değiştirebileceğini göstermektedir [Ji vs., 2020; Ortgies vd., 2018].

7.5. Epitaksiyel Kafes Eşleşmesi ve Arayüz Kalitesi

Çekirdek-kabuk sistemlerinde arayüz kalitesi, optik performans kadar önemlidir. Kafes parametrelerindeki belirgin uyumsuzluk arayüz gerilimi, kusurlar veya dislokasyonlar oluşturabilir ve bunlar enerji kayıplarını artırabilir. Epitaksiyel büyüme ve uygun kafes eşleşmesi, arayüz kalitesinin iyileştirilmesine yardımcı olabilir. Bu nedenle çekirdek ve kabuğun ayrı ayrı özelliklerinden çok, aralarındaki yapısal uyum da dikkate alınmalıdır [Zhou vd., 2023].

7.6. Kabuk Kalınlığı ve Enerji Transferi

Kabuk kalınlığı, yüzey pasivasyonu ile katmanlar arası enerji etkileşimi arasında bir denge oluşturur. Kabuk kalınlığının artırılması aktif merkezleri yüzeyden uzaklaştırarak sönümlemeyi azaltabilir; ancak aktif iyonların farklı katmanlarda bulunduğu sistemlerde uzaysal ayrım enerji transferini de etkileyebilir. Bu nedenle kabuk kalınlığı, yalnızca "daha kalın daha iyi pasivasyon değildir" yaklaşımıyla değil, hedeflenen enerji transfer mekanizmasına göre optimize edilmelidir [Sun vd., 2019].

7.7. Koruyucu Kabukların Kimyasal ve Yapısal Kararlılığa Katkısı

Koruyucu kabuklar, nanoparçacığın dış çevreyle doğrudan etkileşimini sınırlandırarak yüzey kimyasının ve optik özelliklerin daha kararlı tutulmasına katkı sağlayabilir. Özellikle sulu veya biyolojik ortamlarda yüzey etkileşimleri, agregasyon ve diğer çevresel etkiler nanoparçacığın davranışını

değiştirebileceğinden, dış kabuk yalnızca optik pasivasyon değil, aynı zamanda yüzey stabilizasyonu açısından da değerlendirilebilir [Guerrero-Martínez vd., 2010; Ow vd., 2005].

7.8. Çekirdek-Kabuk Mimarilerinde Hibrit Yapılar

Plazmonik metaller veya yarı iletken bileşenlerle oluşturulan hibrit mimariler, UCL nanomalzemelerine ek optik veya elektronik işlevler kazandırabilir. Plazmonik bileşenler uygun spektral ve mesafesel koşullarda yerel elektromanyetik alanı değiştirerek lüminesansı etkileyebilir. Ancak metal-lantanit mesafesinin çok küçük olması enerji sönümlemesini de artırabileceğinden, hibrit sistemlerde bileşen seçimi kadar arayüz mesafesi de tasarlanmalıdır. Bu nedenle hibritleştirme otomatik olarak lüminesans artışı anlamına gelmez. Sonuç, bileşenlerin spektral ve uzaysal etkileşimine bağlıdır [Bramhaiah vd., 2022; Wang vd., 2024; Khaywah vd., 2021].

7.9. Çekirdek-Kabuk Mimarilerinde Yapısal Ödünleşimler

Çekirdek-kabuk ve çok katmanlı mimariler, enerji akışının ve yüzey etkilerinin daha hassas biçimde kontrol edilmesini sağlarken sentez ve karakterizasyonu karmaşıklaştırır. Daha kalın kabuk daha iyi yüzey izolasyonu sağlayabilir ancak toplam boyutu artırabilir; dopantların farklı katmanlara ayrılması konsantrasyon kaynaklı etkileşimleri azaltabilir ancak sentez kontrolünü zorlaştırabilir. Bu nedenle çekirdek-kabuk tasarımında evrensel bir optimum bulunmaz. Uygun mimari, yüzey sönümlemesi, enerji transferi, arayüz kalitesi, dopant dağılımı ve uygulama gereksinimleri birlikte değerlendirilerek belirlenmelidir [Algar vd., 2021; Chern vd., 2019].

8. SONUÇ

Nadir toprak elementi içeren nanomalzemelerin optik ve özellikle yukarı dönüşümlü lüminesans performansı, tek bir yapısal veya kimyasal parametre tarafından belirlenmeyen, birbiriyle ilişkili çok sayıda değişkenin ortak etkisiyle ortaya çıkan bir yapı-özellik problemidir. Lantanit iyonlarının karakteristik 4*f* elektronik yapısı, dar emisyon bantları ve uzun uyarılmış durum ömürleri gibi temel fotofiziksel özelliklerin kaynağını oluştururken, gözlenen lüminesans davranışı bu elektronik yapının kristal çevre tarafından nasıl modüle edildiğine bağlıdır. Radyatif ve radyasyonsuz gevşeme süreçleri arasındaki denge, ana kafesin fonon özellikleri, yerel kristal alan, kristal simetrisi ve yüzey koşulları tarafından etkilenmekte; bu nedenle optik performans yalnızca emisyon şiddeti üzerinden değerlendirilmemektedir. Lüminesans ömrü, kuantum verimi, spektral özellikler ve sinyal kararlılığı birlikte ele alındığında nanomalzemenin gerçek fotofiziksel davranışı daha kapsamlı biçimde ortaya konabilmektedir. UCL açısından değerlendirildiğinde, duyarlılaştırıcı ve aktivatör iyonların enerji düzeylerinin uyumu, enerji transferi ile yukarı dönüşüm, uyarılmış durum soğurması ve çapraz gevşeme gibi süreçlerin göreli katkıları, malzemenin verdiği optik yanıtı belirlemektedir. Bu süreçlerin etkinliği ise dopant konsantrasyonu, iyonlar arası mesafe ve dopantların kristal içerisindeki uzaysal dağılımı ile yakından ilişkilidir. Bu nedenle dopant mühendisliğinin temel amacı, toplam lantanit içeriğini artırmaktan çok, uyarılma enerjisinin yararlı enerji transfer kanallarında tutulmasını ve istenmeyen sönümleme merkezlerine yönelmesinin sınırlandırılmasını sağlamaktır. Benzer biçimde ana kafes seçiminde düşük fonon enerjisi önemli bir avantaj sağlasa da optik verim, yapısal bütünlük, kimyasal kararlılık ve sentez tekrarlanabilirliği birlikte değerlendirilmelidir. Kusur kimyası ve çekirdek-kabuk mimarileri, bu enerji akışının nanoölçekte daha

ileri düzeyde kontrol edilmesini mümkün kılan tamamlayıcı tasarım yaklaşımlarıdır. Kusurların yerel elektronik çevreyi ve enerji transfer yollarını değiştirebilmesi, kontrollü düzensizliği potansiyel bir mühendislik aracı hâline getirirken, aşırı kusur yoğunluğu radyasyonsuz enerji kayıplarını artırabilmektedir. Çekirdek-kabuk ve çok katmanlı mimariler ise aktif merkezlerin yüzeyden uzaklaştırılması, yüzey sönümlemesinin sınırlandırılması ve farklı dopantların uzamsal olarak ayrıştırılması yoluyla enerji transferinin yönlendirilmesine olanak tanımaktadır. Bununla birlikte kabuk kalınlığı, arayüz kalitesi, kafes uyumu ve toplam parçacık boyutu gibi parametreler arasında yeni ödünleşimler ortaya çıktığından, her sistem için geçerli tek bir optimum mimariden söz etmek mümkün değildir. Sonuç olarak NTE nanomalzemelerinin rasyonel tasarımı, lantanit iyonunun seçilmesiyle başlayan ancak elektronik yapıdan kristal çevreye, enerji transfer ağından kusur yapısına ve nanoölçekli mimariye kadar uzanan çok ölçekli bir mühendislik yaklaşımını gerektirmektedir. Bu yaklaşımda temel hedef yalnızca yüksek lüminesans elde etmek değil, uyarılma enerjisinin etkin biçimde alınması, uygun merkezlere aktarılması, radyasyonsuz kayıpların sınırlandırılması ve son olarak kararlı ve tekrarlanabilir bir optik sinyale dönüştürülmesidir. Böyle bir bütüncül tasarım anlayışı, NTE nanomalzemelerinin biyosensörlerde düşük arka planlı, spektral ve zamansal olarak ayrıştırılabilir sinyaller üretme potansiyelinin daha etkin biçimde kullanılmasına ve malzeme geliştirme süreçlerinin ampirik optimizasyondan mekanizma temelli rasyonel tasarıma yönelmesine olanak sağlamaktadır.

KAYNAKLAR

Algar, W. R., Massey, M., Rees, K., Higgins, R., Krause, K. D., Darwish, G. H., ... & Kim, H. (2021). Photoluminescent nanoparticles for chemical and biological analysis and imaging. Chemical Reviews, 121(15), 9243-9358.

Arboleda, C., He, S., Stubelius, A., Johnson, N. J., & Almutairi, A. (2019). High Nd (III)-Sensitizer concentrations for 800 nm wavelength excitation using isotropic core–shell upconversion nanoparticles. Chemistry of Materials, 31(9), 3103-3110.

Arpin, K. A., Losego, M. D., Cloud, A. N., Ning, H., Mallek, J., Sergeant, N. P., ... & Braun, P. V. (2013). Three-dimensional self-assembled photonic crystals with high temperature stability for thermal emission modification. Nature communications, 4(1), 2630.

Azmi, F. (2026). Fabrication and Characterization of Europium Doped Silicon-based Thin Films (Doctoral dissertation).

Bazhukova, I. N., Pustovarov, V. A., Myshkina, A. V., & Ulitko, M. V. (2020). Luminescent nanomaterials doped with rare earth ions and prospects for their biomedical applications (a review). Optics and Spectroscopy, 128(12), 2050-2068.

Bramhaiah, K., & Bhattacharyya, S. (2022). Challenges and future prospects of graphene-based hybrids for solar fuel generation: moving towards next generation photocatalysts. Materials Advances, 3(1), 142-172.

Chen, G., Shen, J., Ohulchanskyy, T. Y., Patel, N. J., Kutikov, A., Li, Z., ... & Han, G. (2012). (α-NaYbF4: Tm3+)/CaF2 core/shell nanoparticles with efficient near-infrared to near-infrared upconversion for high-contrast deep tissue bioimaging. ACS nano, 6(9), 8280-8287.

Chen, G., Ågren, H., Ohulchanskyy, T. Y., & Prasad, P. N. (2015). Light upconverting core–shell nanostructures: nanophotonic control for emerging applications. Chemical Society Reviews, 44(6), 1680-1713.

Chen, G., Qiu, H., Prasad, P. N., & Chen, X. (2014). Upconversion nanoparticles: design, nanochemistry, and applications in theranostics. Chemical reviews, 114(10), 5161-5214.

Chern, M., Kays, J. C., Bhuckory, S., & Dennis, A. M. (2019). Sensing with photoluminescent semiconductor quantum dots. Methods and applications in fluorescence, 7(1), 012005.

Chien, S. C., Chang, C. H., Lee, C. Y., Fu, Y. W., & Chen, J. C. (2026). Smartphone-Assisted Upconversion Nanoparticle Sensing Platform for Noninvasive Early Diagnosis of Alzheimer's Disease. ACS Applied Nano Materials, 9(15), 6864-6873.

Dong, H., Sun, L. D., & Yan, C. H. (2021). Local structure engineering in lanthanide-doped nanocrystals for tunable upconversion emissions. Journal of the American Chemical Society, 143(49), 20546-20561.

Fischer, S., Bronstein, N. D., Swabeck, J. K., Chan, E. M., & Alivisatos, A. P. (2016). Precise tuning of surface quenching for luminescence enhancement in core–shell lanthanide-doped nanocrystals. Nano letters, 16(11), 7241-7247.

Gnach, A., Lipinski, T., Bednarkiewicz, A., Rybka, J., & Capobianco, J. A. (2015). Upconverting nanoparticles: assessing the toxicity. Chemical Society Reviews, 44(6), 1561-1584.

Guerrero-Martínez, A., Pérez-Juste, J., & Liz-Marzán, L. M. (2010). Recent progress on silica coating of nanoparticles and related nanomaterials. Advanced materials, 22(11), 1182-1195.

He, C., & Xu, X. (2026). Dual-Mode Electrical–Optical Nanocomposite Hydrogel with Enhanced Upconversion Luminescence for Strain and pH Sensing. Gels, 12(4), 284.

Hou, S., Gao, X., Lv, X., Zhao, Y., Yin, X., Liu, Y., ... & Su, D. (2024). Decade milestone advancement of defect-engineered g-C3N4 for solar catalytic applications. Nano-Micro Letters, 16(1), 70.

Huang, J., Yan, L., An, Z., Wei, H., Wang, C., Zhang, Q., & Zhou, B. (2024). Cross relaxation enables spatiotemporal color-switchable upconversion in a single sandwich nanoparticle for information security. Advanced Materials, 36(13), 2310524.

Ji, Y., Xu, W., Ding, N., Yang, H., Song, H., Liu, Q., ... & Liu, H. (2020). Huge upconversion luminescence enhancement by a cascade optical field modulation strategy facilitating selective multispectral narrow-band near-infrared photodetection. Light: Science & Applications, 9(1), 184.

Jun, S. E., Lee, J. K., & Jang, H. W. (2023). Two-dimensional materials for photoelectrochemical water splitting. Energy Advances, 2(1), 34-53.

Kar, A., Kundu, S., & Patra, A. (2015). Lanthanide-Doped Nanocrystals: Strategies for Improving the Efficiency of Upconversion Emission and Their Physical Understanding. ChemPhysChem, 16(3), 505-521.

Kar, A., & Patra, A. (2012). Impacts of core–shell structures on properties of lanthanide-based nanocrystals: crystal phase, lattice strain, downconversion, upconversion and energy transfer. Nanoscale, 4(12), 3608-3619.

Karthikeyan, B., Priyanka, M., Praveena, R., Kagola, U. K., & Manikandan, N. (2026). Effect of incorporation of oxides and fluorides of erbium/zinc in barium fluorotellurite glasses for photonic applications. Emergent Materials, 9(1), 58.

Klier, D. T., & Kumke, M. U. (2015). Upconversion luminescence properties of NaYF4: Yb: Er nanoparticles codoped with Gd3+. The Journal of Physical Chemistry C, 119(6), 3363-3373.

Khaywah, M., Potdevin, A., Réveret, F., Mahiou, R., Ouerdane, Y., Désert, A., ... & Moreau, A. (2021). Large and versatile plasmonic enhancement of photoluminescence using colloidal metallic nanocubes. The Journal of Physical Chemistry C, 125(14), 7780-7790.

Lamon, S., Yu, H., Zhang, Q., & Gu, M. (2024). Lanthanide ion-doped upconversion nanoparticles for low-energy super-resolution applications. Light: Science & Applica tions, 13(1), 252.

Li, H., Hao, S., Yang, C., & Chen, G. (2017). Synthesis of multicolor core/shell NaLuF4: Yb3 +/Ln3+@ CaF2 upconversion nanocrystals. Nanomaterials, 7(2), 34

Li, P., Guo, Y., Yan, Y., Zheng, B., Zhang, W., Mu, J., ... & Li, F. (2025). Vectorial Symmetry Decoding with Single-Particle Precision via Room-Temperature Lanthanide Luminescence Polarimetry. arXiv preprint arXiv:2501.07199.

Liu, S., Yan, L., Huang, J., Zhang, Q., & Zhou, B. (2022). Controlling upconversion in emerging multilayer core–shell nanostructures: from fundamentals to frontier applications. Chemical Society Reviews, 51(5), 1729-1765.

Liu, X., Chen, H., Wang, Y., Si, Y., Zhang, H., Li, X., ... & Zhang, F. (2021). Near-infrared manipulation of multiple neuronal populations via trichromatic upconversion. Nature communications, 12(1), 5662.

Ma, Y., Song, M., Li, L., Lao, X., Wong, M. C., & Hao, J. (2022, December). Advances in upconversion luminescence nanomaterial-based biosensor for virus diagnosis. In Exploration (Vol. 2, No. 6, p. 20210216).

Malhotra, K., Hrovat, D., Kumar, B., Qu, G., Houten, J. V., Ahmed, R., ... & Krull, U. J. (2023). Lanthanide-doped upconversion nanoparticles: exploring a treasure trove of NIR-mediated emerging applications. ACS Applied Materials & Interfaces, 15(2), 2499-2528

Ming, J., Wang, X., Zhang, H., & Zhang, F. (2026). Interface Energy Tuning in Lanthanide Upconversion Nanoparticles through a Multilayer Growth Strategy. Accounts of Chemical Research, 3375-3388.

Mir, W. J., Sheikh, T., Arfin, H., Xia, Z., & Nag, A. (2020). Lanthanide doping in metal halide perovskite nanocrystals: spectral shifting, quantum cutting and optoelectronic applications. NPG Asia Materials, 12(1), 9.

Munna, M. S. A., Hossain, T., Islam, M. S., Mefford, O. T., Ahmad, H., & Rahman, M. M. (2026). Multifunctional lanthanide-based iron oxide luminescent–magnetic nanoparticles: synthesis, properties and biomedical applications. RSC advances, 16(13), 11793-11837

Nguyen, H. A., Dixon, G., Dou, F. Y., Gallagher, S., Gibbs, S., Ladd, D. M., ... & Cossairt, B. M. (2023). Design rules for obtaining narrow luminescence from semiconductors made in solution. Chemical Reviews, 123(12), 7890-7952.

Nosov, V. G., Betina, A. A., Bulatova, T. S., Guseva, P. B., Kolesnikov, I. E., Orlov, S. N., ... & Mereshchenko, A. S. (2023). Effect of Gd3+, La3+, Lu3+ co-doping on the morphology and luminescent properties of NaYF4: Sm3+ phosphors. Materials, 16(6), 2157

Ortgies, D. H., Tan, M., Ximendes, E. C., Del Rosal, B., Hu, J., Xu, L., ... & Jaque, D. (2018). Lifetime-encoded infrared-emitting nanoparticles for in vivo multiplexed imaging. ACS nano, 12(5), 4362-4368.

Ow, H., Larson, D. R., Srivastava, M., Baird, B. A., Webb, W. W., & Wiesner, U. (2005). Bright and stable core− shell fluorescent silica nanoparticles. Nano letters, 5(1), 113-117.

Pawade, V. B., Pawar, N. R., & Dhoble, S. J. (2022). Upconversion in some fluoride crystal system–A review. Infrared Physics & Technology, 123, 104148.

Qin, H., Wu, D., Sathian, J., Xie, X., Ryan, M., & Xie, F. (2018). Tuning the upconversion photoluminescence lifetimes of NaYF4: Yb3+, Er3+ through lanthanide Gd3+ doping. Scientific reports, 8(1), 12683.

Sedlmeier, A., & Gorris, H. H. (2015). Surface modification and characterization of photon-upconverting nanoparticles for bioanalytical applications. Chemical Society Reviews, 44(6), 1526-1560.

Siefe, C., Mehlenbacher, R. D., Peng, C. S., Zhang, Y., Fischer, S., Lay, A., ... & Dionne, J. A. (2019). Sub-20 nm core–

shell–shell nanoparticles for bright upconversion and enhanced Förster Resonant Energy Transfer. Journal of the American Chemical Society, 141(42), 16997-17005.

Skripka, A. (2026). Heavy Halide Nanomaterials as Next-Generation Hosts for Lanthanide Upconversion. Journal of the American Chemical Society, 148(10), 10286-10307.

Song, F. J., Su, P., Li, X., Yan, C. H., Zhang, J. L., & Tang, Y. (2026). Harnessing rare earth coordination chemistry for advanced photofunctional materials: from fundamental principles to emerging technologies. Chemical Society Reviews.

Song, H., Wang, H., Zhou, J., Wang, C., Wang, Y., Wang, H., ... & Huang, L. (2025). A Novel Oxygen Vacancy in ScPO4: Er for Luminescence Anti-Thermal Quenching. Angewandte Chemie, 137(38), e202510707.

Song, Y., Liu, G., Dong, X., Wang, J., & Yu, W. (2016). Au@ NaYF4: Tb3+ core@ shell nanostructures: Synthesis and construction of luminescence resonance energy transfer. Journal of Luminescence, 171, 124-130.

Sun, T., Li, Y., Ho, W. L., Zhu, Q., Chen, X., Jin, L., ... & Wang, F. (2019). Integrating temporal and spatial control of electronic transitions for bright multiphoton upconversion. Nature communications, 10(1), 1811

Sun, M., Dong, H., Dougherty, A. W., Lu, Q., Peng, D., Wong, W. T., ... & Yan, C. H. (2019). Nanophotonic energy storage in upconversion nanoparticles. Nano Energy, 56, 473-481.

Suta, M., & Wickleder, C. (2019). Synthesis, spectroscopic properties and applications of divalent lanthanides apart from Eu2+. Journal of Luminescence, 210, 210-238.

Tripathy, S. R., & Baral, S. S. (2025). Defect engineering in semiconductor photocatalysts: enhancing photocatalytic activity for green energy production. Advanced Energy and Sustainability Research, 6(11), 2500110.

Torres Vera, V., Mendez-Gonzalez, D., Ramos-Ramos, D. J., Igalla, A., Laurenti, M., Contreras-Caceres, R., ... & G. Calderón, O. (2021). The effects of dopant concentration and excitation intensity on the upconversion and downconversion emission processes of β-NaYF4: Yb3+, Er3+ nanoparticles. Journal of Materials Chemistry C, 9(28), 8902-8911.

Wang, T., Zhou, H., Yu, Z., Zhou, G., Zhou, J., Huang, D., ... & Hu, J. (2018). 808 nm excited multicolor upconversion tuning through energy migration in core–shell–shell nanoarchitecture. The Journal of Physical Chemistry C, 122(18), 10113-10124.

Wang, F., Deng, R., Wang, J., Wang, Q., Han, Y., Zhu, H., ... & Liu, X. (2011). Tuning upconversion through energy migration in core–shell nanoparticles. Nature materials, 10(12), 968-973.

Wang, M., Langer, M., Altieri, R., Crisci, M., Osella, S., & Gatti, T. (2024). Two-dimensional layered heterojunctions for photoelectrocatalysis. ACS nano, 18(13), 9245-9284.

Wang, M., Kitagawa, Y., & Hasegawa, Y. (2024). Current development of lanthanide complexes for biomedical applications. Chemistry–An Asian Journal, 19(7), e202400038.

Wang, M., Hu, C., & Su, Q. (2022). Luminescent lifetime regulation of lanthanide-doped nanoparticles for biosensing. Biosensors, 12(2), 131.

Wang, M., Langer, M., Altieri, R., Crisci, M., Osella, S., & Gatti, T. (2024). Two-dimensional layered heterojunctions for photoelectrocatalysis. ACS nano, 18(13), 9245-9284.

Wang, F., & Liu, X. (2009). Recent advances in the chemistry of lanthanide-doped upconversion nanocrystals. Chemical Society Reviews, 38(4), 976-989.

Wang, Z., Lin, R., Huo, Y., Li, H., & Wang, L. (2022). Formation, detection, and function of oxygen vacancy in metal oxides for solar energy conversion. Advanced Functional Materials, 32(7), 2109503.

Wang, S., Zhang, L., Wang, M., Yin, X., Dong, X., Wu, X., ... & Mao, X. (2025). Engineered upconversion nanoparticles for breast cancer theranostics. Theranostics, 15(16), 8259.

Wiesholler, L. M. (2021). Strategies for the Design of Upconversion Nanoparticles with Enhanced Luminescence Properties in Biological Samples (Doctoral dissertation).

Wu, X., Li, J., Xie, F., Wu, X. E., Zhao, S., Jiang, Q., ... & Zhang, R. (2024). A dual-selective thermal emitter with enhanced subambient radiative cooling performance. Nature Communications, 15(1), 815.

Xi, X., & Feng, W. (2024). Fine-tuning of composition in multi-layered core-shell rare earth nanoparticles for the enhanced NIR-II emission. Materials Research Bulletin, 178, 112889.

Xiang, W., Zhang, Y., Chen, Y., Liu, C. J., & Tu, X. (2020). Synthesis, characterization and application of defective metal–organic frameworks: current status and perspectives. Journal of Materials Chemistry A, 8(41), 21526-21546.

Yi, Z., Luo, Z., Qin, X., Chen, Q., & Liu, X. (2020). Lanthanide-activated nanoparticles: a toolbox for bioimaging, therapeutics, and neuromodulation. Accounts of Chemical Research, 53(11), 2692-2704.

You, W., Tu, D., Zheng, W., Huang, P., & Chen, X. (2018). Lanthanide-doped disordered crystals: Site symmetry and optical properties. Journal of Luminescence, 201, 255-264.

Yu, S., Tu, D., Zhao, F., Du, F., Xing, Y., Liu, Q., ... & Chen, X. (2026). Synergistic Ligand Engineering Suppresses Dye Aggregation Quenching and Photobleaching in Lanthanide Upconversion Nanoparticles. Aggregate, 7(4), e70351.

Yuan, S., Wang, Y., Zhao, H., Liu, Z., Liu, Z., Guo, Z., & Li, R. (2025). Multi-functional engineering of rare earth-based catalysts for high-efficiency water splitting. Energy Z, 1(1), N-A.

Yu, Z., Chan, W. K., Zhou, D., Li, X., Lu, Y., Jiang, Z., ... & Tan, T. T. Y. (2025). Overcoming lattice mismatch for core-shell NaGdF4@ CsPbBr3 heterostructures. Nature Communications, 16(1), 3891.

Zhou, J., Schuck, P. J., & Jin, D. (2026). Upconverting nanoparticles for biomedical applications. Nature Reviews Physics, 1-13.

Zhou, J., Liu, Q., Feng, W., Sun, Y., & Li, F. (2015). Upconversion luminescent materials: advances and applications. Chemical reviews, 115(1), 395-465.

Zhou, B., Shi, B., Jin, D., & Liu, X. (2015). Controlling upconversion nanocrystals for emerging applications. Nature nanotechnology, 10(11), 924-936.

Zhou, Z., Liu, Y., Guo, L., Wang, T., Yan, X., Wei, S., ... & Ju, H. (2024). Core–Shell Interface Engineering Strategies for Modulating Energy Transfer in Rare Earth-Doped Nanoparticles. Nanomaterials, 14(16), 1326.

Zhou, Z., Ou, X., Fang, Y., Alkhazraji, E., Xu, R., Wan, Y., & Bowers, J. E. (2023). Prospects and applications of on-chip lasers. elight, 3(1), 1.

OKSİDATİF STRES VE ANTİOKSİDAN SAVUNMA MEKANİZMALARI[1]

Elif APAYDIN[2]

1. GİRİŞ

Canlı sistemlerde oksijen, aerobik metabolizmanın merkezinde yer alan vazgeçilmez bir molekül olmakla birlikte, kısmi indirgenmesi sonucunda ortaya çıkan reaktif türler hücresel hasarın da temel kaynaklarından birini oluşturmaktadır. Serbest radikaller ve reaktif oksijen türleri, düşük düzeylerde fizyolojik süreçlerde işlev üstlenirken, aşırı birikmeleri durumunda lipidler, proteinler ve DNA üzerinde ciddi yapısal bozulmalara yol açarak oksidatif strese zemin hazırlamaktadır. Bu bağlamda organizmalar, oksidan baskıyı dengelemek amacıyla çok bileşenli bir antioksidan savunma sistemi geliştirmiştir. Antioksidanlar; serbest radikal oluşumunu sınırlandıran, radikal zincir reaksiyonlarını sonlandıran ve oluşmuş reaktif türleri etkisizleştiren moleküller olarak tanımlanmakta olup bu etki yalnızca kimyasal reaktiviteyle değil, biyolojik sistem içindeki koruyucu işlevle de doğrudan ilişkilidir. Fenolik bileşikler ve flavonoidler bu savunma ağının önemli bir parçasını oluşturmakta; bitki kaynaklı doğal antioksidanlar ise hem gıda kimyası hem de sağlık bilimleri açısından giderek artan bir ilgi görmektedir.

---

[1] Yüksek Lisans Tezinden üretilmiştir. (Eren, E. (2011). *BAZI SOĞANSI BİTKİLERİN ANTİOKSİDAN AKTİVİTELERİNİN BELİRLENMESİ.* Geliş tarihi gönderen https://consensus.app/papers/uploaded/u:f6a62873-eba3-41f5-93d2-1e7e2aff07f9/)

[2] Öğr. Gör. Dr., Giresun Üniversitesi, Merkezi Araştırma Lab. Uyg.ve Araş.Merkezi, ORCID: 0000-0001-6102-7571.

2. ÇALIŞMA İÇERİĞİ

Canlı sistemlerde oksijen, enerji üretiminin merkezinde yer alan vazgeçilmez bir moleküldür; buna karşılık aynı molekül, uygun biçimde denetlenemediğinde hücresel hasarın da önemli kaynaklarından birine dönüşebilir (García-Caparrós vd., 2020; Klisic, Ahmad, Haddad, Bonomini, & Sindhu, 2024; Larosa & Remacle, 2018). Aerobik yaşam için zorunlu olan bu yapı, tam indirgenme koşullarında suya kadar dönüştürülürken, indirgenmenin tam gerçekleşmediği durumlarda reaktif ara ürünlerin ortaya çıkmasına yol açar (Jomová vd., 2024; Klisic vd., 2024; Hernansanz-Agustín & Enríquez, 2021). Bu nedenle oksijen, biyolojik sistemlerde yalnızca yaşamsal sürekliliğin değil, aynı zamanda oksidatif hasarın da başlangıç noktalarından biri olarak değerlendirilmektedir (Lambert & Brand, 2009; Larosa & Remacle, 2018; Pisoschi vd., 2020).

Serbest radikaller, dış orbitallerinde eşleşmemiş elektron taşıyan ve bu nedenle yüksek kimyasal reaktivite gösteren türlerdir (Jakubczyk vd., 2020). Hücrelerde bu moleküller başta mitokondriyal solunum, fagosit aktivasyonu ve çeşitli enzimatik oksidasyon basamakları sırasında oluşur; ayrıca demir ve bakır gibi geçiş metalleri de bu süreçleri hızlandırabilir (Klisic vd., 2024; Lambert & Brand, 2009; Mailloux, 2020). Biyolojik sistemlerde en fazla dikkat çeken radikalik ürünler arasında süperoksit anyonu, hidroksil radikali ve bunlarla ilişkili oksijen türevleri yer almaktadır (Tablo 1)(Ighodaro & Akinloye, 2018; Klisic vd., 2024; Larosa & Remacle, 2018).

Tablo 1. Serbest Radikaller ve Serbest Radikal Üreten Bazı Türlerin Özellikleri

Adı	Simgesi	Özelliği
Hidrojen radikali	$H^{\bullet}$	Bilinen en basit radikal
Hidroksil radikali	$OH^{\bullet}$	En reaktif oksijen metaboliti radikali. İnsan vücudundaki tüm moleküllere saldırır
Süperoksit radikali	$O_2^{\bullet-}$	Oksijen metabolizmasının ilk ara ürünü
Hidrojen peroksit	H_2O_2	Reaktifliği düşük, moleküler hasar özelliği zayıftır
Singlet oksijen	O_2	Yarılanma ömrü kısa, güçlü oksidatif form
Perhidroksi radikali	$HO_2^{\bullet-}$	Lipidlerde hızlı çözünerek lipid peroksidasyonunu arttırır
Peroksil radikali	$ROO^{\bullet-}$	Perhidroksile oranla daha zayıf etkilidir, lipidlere lekolize olur
Triklorometil radikali	$CCl_3^{\bullet}$	CCl_4 metabolizması ürünüdür, karaciğerde üretilen bir radikaldir
Tiyil radikali	$RS^{\bullet}$	Sülfürlü ve eşleşmemiş elektron içeren türlerin genel adıdır
Alkoksil radikali	$RO^{\bullet}$	Organik peroksitlerin yıkımı ile üretilen oksijen metabolitidir
Azot monoksit	NO	L-argininden *in vivo* üretilir
Azot dioksit	NO_2	NO' in oksijen ile reaksiyonundan üretilir. Kirli hava, sigara dumanı vb.de bulunur.

Reaktif oksijen türleri, oksijenin kısmi indirgenmesiyle oluşan ve hücresel bileşenlerle kolayca etkileşime girebilen kimyasal türlerdir (Hernansanz-Agustín & Enríquez, 2021; Klisic vd., 2024; N. Mishra vd., 2023). Süperoksit anyonu ($O_2^{\bullet\ -}$), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikali ($^{\bullet}OH$) bu grubun en bilinen üyeleridir (Cannea & Padiglia, 2025). Aerobik organizmalarda bu türler yalnızca patolojik koşullarda değil, normal metabolik faaliyetler sırasında da sürekli olarak meydana gelir (García-Caparrós vd., 2020; Jakubczyk vd., 2020). Düşük düzeylerde bulunduklarında hücre içi sinyal iletimi, bağışıklık yanıtı ve mikroorganizmalara karşı savunma gibi fizyolojik süreçlerde işlev üstlenirler (Cannea & Padiglia, 2025; Jakubczyk vd., 2020; Jomová vd., 2024). Buna karşılık üretimlerinin artması ya da uzaklaştırılmalarının yetersiz kalması, bu yararlı dengeyi

bozarak oksidatif strese neden olmaktadır (Jomová vd., 2024; N. Mishra vd., 2023; Rezayian, Niknam, & Ebrahimzadeh, 2019).

2.1. Oksidatif Stres

Oksidatif stres, prooksidan oluşumu ile antioksidan savunma kapasitesi arasındaki dengenin oksidanlar lehine kaymasıdır (Jomová vd., 2024; Pisoschi vd., 2020; Rezayian vd., 2019). Bu durumda reaktif oksijen türleri hücresel makromoleküllere yönelerek lipidler, proteinler ve DNA üzerinde yapısal ve işlevsel bozulmalar oluşturur (Jomová vd., 2024; Juan, De La Lastra, Plou, & Perez-Lebeña, 2021; Pisoschi vd., 2020). Membran lipitlerinde peroksidasyonun artması, zar geçirgenliğinin ve akışkanlığının değişmesiyle sonuçlanırken; protein oksidasyonu enzim işlevlerinin bozulmasına, DNA hasarı ise mutasyonlara ve sentez kusurlarına zemin hazırlar (Juan vd., 2021; Larosa & Remacle, 2018; Yang vd., 2024).

Bu hasar yalnızca hücre ölümüyle sınırlı olmayıp, daha geniş ölçekte çeşitli hastalık süreçleriyle de ilişkili olduğu ifade edilmektedir (Jomová vd., 2024, 2023; Pisoschi vd., 2020). Bu nedenle serbest radikaller ve reaktif oksijen türleri, modern biyokimya ve fizyopatoloji çalışmalarında yalnızca yan ürünler olarak değil, hastalık gelişimini şekillendiren etkili biyolojik aracı moleküller olarak ele alınır (Jomová vd., 2024; Pisoschi vd., 2020).

2.2. Antioksidanlık Tanımı

Antioksidanlar genel anlamda, oksidasyonu yavaşlatan, geciktiren ya da baskılayan maddeler olarak tanımlanır (Pisoschi vd., 2020). Antioksidanlar "radikal oluşumunun sınırlandırılması, radikal reaksiyonlarının sona erdirilmesi, oluşan radikallerin etkisiz hale getirilmesi ve hasarlı moleküllerin ortadan kaldırılmasından sorumlu moleküller" olarak tanımlanır (Eren ve Arabacı, 2011). Bu nedenle antioksidanlık yalnızca radikal süpürme ile sınırlı değildir; metal iyonu bağlama, peroksit

ayrıştırma, singlet oksijen söndürme, onarım ve adaptasyon mekanizmaları da bu kavrama dahildir (Pisoschi vd., 2020).

Bu bağlamda bir bileşiğin antioksidan olarak nitelendirilebilmesi, oksitlenebilir bir substratı düşük derişimlerde dahi koruyabilmesine bağlıdır (Ighodaro & Akinloye, 2018; Pisoschi vd., 2020). Başka bir ifadeyle antioksidan etki, yalnızca kimyasal reaktiviteyi değil, biyolojik sistem içindeki koruyucu işlevi de içerir (Jomová vd., 2024, 2023). Reaktif oksijen türlerinin üretimi ile antioksidan savunmalar arasındaki dengenin bozulması ise oksidatif stresin temel biyokimyasal zeminini oluşturur (Cannea & Padiglia, 2025; Jomová vd., 2024; Yang vd., 2024).

2.3. Antioksidan Savunma

Organizmalar, oksidan baskıyı kontrol altında tutabilmek için çok bileşenli bir antioksidan savunma sistemine sahiptir (Jomová vd., 2024; N. Mishra vd., 2023; Rezayian vd., 2019). Bu savunma ağı, bir yandan serbest radikal oluşumunu sınırlar, bir yandan oluşmuş reaktif türlerin etkisini azaltır, diğer yandan da meydana gelen oksidatif hasarın onarılmasına katkı sağlar (Ighodaro & Akinloye, 2018; Jomová vd., 2024; Rezayian vd., 2019). Sistemin enzimatik bileşenleri arasında süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz öne çıkarken; glutatyon, transferrin, seruloplazmin, askorbat, tokoferoller ve bazı iz elementler enzimatik olmayan savunma hattını oluşturmaktadır (García-Caparrós vd., 2020; Jomová vd., 2024). Hücre içi sistem, hem enzimatik hem de enzimatik olmayan koruyucuları içerirken; hücre dışı savunma daha çok metal bağlayıcı ve radikal giderici unsurlarla desteklenir SOD, süperoksit anyonunu hidrojen peroksite dönüştürür; katalaz ve GPx ise hidrojen peroksit ile hidroperoksitleri daha zararsız ürünlere parçalar Bu bütüncül yapı sayesinde organizma, fizyolojik olarak üretilen reaktif türleri tamamen ortadan

kaldırmadan, zararlı düzeylere yükselmelerini engellemeye çalışır (Jomová vd., 2024; S. K. Mishra, Dash, & Mohapatra, 2023; Rao vd., 2025)

Antioksidanlar, oksidasyonu geciktiren ya da baskılayan bileşiklerdir; bu etki doğrudan radikal süpürme, metal indirgeme/şelasyon ve zincir reaksiyonunu kırma gibi farklı mekanizmalarla ortaya çıkar (Lamuela-Raventós, 2017; Munteanu & Apetrei, 2021). Bu nedenle tek bir test "toplam biyolojik antioksidan etkiyi" vermez; farklı testler farklı kimyasal olayları ölçer.

2.4. Yöntem Sınıflaması

Antioksidan testleri en yaygın olarak tek elektron transferi (SET), hidrojen atomu transferi (HAT) ve karma mekanizmalar üzerinden sınıflandırılır (Munteanu & Apetrei, 2021; Rumpf, Burger, & Schulze, 2023). FRAP (Demir(III) İndirgeme Antioksidan Gücü), CUPRAC (Bakır(II) iyonu indirgeyici antioksidan kapasite tayini) ve Folin–Ciocalteu (Toplam fenolik madde miktarı tayinini) esas olarak SET tabanlıdır; DPPH (2,2-Difenil-1-pikrilhidrazil) süpürme kapasitesi ve ABTS (2,2'-Azino-bis(3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit) Radikal Katyonu Süpürme Aktivitesi ise çoğu durumda karma HAT/SET davranışı gösterir (Tablo 2)(Munteanu & Apetrei, 2021; Perez, Domínguez-López, & Lamuela-Raventós, 2023). Farklı testler aynı örnekte aynı sıralamayı vermeyebilir; bunun nedeni mekanizma, pH, çözücü, reaksiyon süresi, standart seçimi ve matriks etkileridir (Perez vd., 2023; Wołosiak vd., 2021).

Tablo 2. Bazı Antioksidan Testler ve Genel Özellikleri

Test	Ölçtüğü Olay	Tipik Okuma	Başlıca Sınırlılık
DPPH	Stabil radikalin giderimi	Absorbans azalması	Çözücü ve kinetiğe duyarlı (Sharma & Bhat, 2009)
ABTS	Radikal katyon süpürülmesi	734 nm	Koşullar arası karşılaştırma zor (Dinh vd., 2024; Wołosiak vd., 2021)
FRAP	$Fe3^{+} \rightarrow 2^{+}$ indirgenmesi	593 nm	Asidik pH'da çalışır (Benzie & Strain, 1996)
CUPRAC	Cu^{2+}-Nc → Cu^{+}-Nc indirgenmesi	450 nm	Bazı bileşiklerde inkübasyon gerekir (Apak, Güçlü, Ozyürek, & Karademir, 2004)
Folin–Ciocalteu	Toplam indirgeme kapasitesi	765 nm	Fenoliklere tam özgül değildir (Ainsworth & Gillespie, 2007; Perez vd., 2023)

DPPH yöntemi, DPPH• radikalinin antioksidan tarafından indirgenmesiyle mor rengin azalmasına dayanır; sonuçlar çoğu zaman % inhibisyon ya da IC50 olarak verilir (Dinh vd., 2024). Temel gösterim şu biçimde yazılabilir:

$$DPPH\bullet + AH \rightarrow DPPH\text{-}H + A\bullet$$

Yöntem çok yaygındır, ancak reaksiyon ortamı sonucu güçlü biçimde etkiler; örneğin BHT için IC50 değeri metanolde 60.0 μM iken tamponlu metanolde 9.7 μM bulunmuştur (Sharma & Bhat, 2009).

ABTS testinde ABTS, persülfat ile $ABTS^{\bullet+}$ radikal katyonuna dönüştürülür; antioksidan varlığında mavi-yeşil renk solar ve absorbans düşer (Dinh vd., 2024). Temel denklem:

$$ABTS^{\bullet+} + AH \rightarrow ABTS + A^{\bullet} + H^{+}$$

şeklinde gösterilebilir. DPPH ve ABTS, hızlı tarama testleri olsa da sabit reaksiyon süresi altında çoğu kez mutlak kapasiteden çok göreli sıralama verir (Gulcin, 2020; Wołosiak vd., 2021).

2.5. İndirgeme Testleri ve Diğerleri

FRAP (Demir(III) İndirgeme Antioksidan Gücü) testi, düşük pH'da Fe^{3+}-TPTZ kompleksinin Fe^{2+}-TPTZ'ye indirgenmesiyle oluşan mavi renkli kompleksin 593 nm'de ölçülmesine dayanır (Benzie & Strain, 1996; Benzie & Devaki, 2017). Reaksiyon şeması:

$$Fe^{3+}\text{-TPTZ} + e^{-} \rightarrow Fe^{2+}\text{-TPTZ}$$

Olarak özetlenir. Yöntem basit, ucuz ve yüksek tekrarlanabilirliktedir, ancak asidik pH koşulunda çalışır.

CUPRAC (Bakır(II) iyonu indirgeyici antioksidan kapasite tayini)testi, Cu(II)-neokuproin kompleksinin antioksidan tarafından Cu(I)-neokuproin kompleksine indirgenmesine dayanır ve absorbans 450 nm'de izlenir (Apak vd., 2004; Gulcin, 2020). Genel denklem:

$$2Cu(II)\text{-Nc} + Ar(OH)_n \rightarrow 2Cu(I)\text{-Nc} + Ar{=}O + 2H+$$

biçiminde verilir; CUPRAC'ın önemli avantajları nötre yakın pH'da çalışması, lineer yanıt vermesi ve karışımlarda additivite göstermesidir (Apak vd., 2004; Munteanu & Apetrei, 2021).

Folin–Ciocalteu (Toplam Fenolik Madde Tayini) yöntemi, alkali ortamda fenolik ve diğer indirgen türlerden fosfomolibdik/fosfotungstik komplekslere elektron aktarımına dayanır ve çoğunlukla 765 nm'de ölçülür (Ainsworth & Gillespie,

2007; Lamuela-Raventós, 2017). Sonuçlar genellikle gallik asit eşdeğeri olarak verilir, ancak yöntem fenoliklere tam özgül değildir; proteinler ve diğer indirgen bileşikler de yanıt verebilir (Perez vd., 2023; Singleton, Orthofer, & Lamuela-Raventós, 1999). Bu yüzden güncel derlemeler, pH, sıcaklık, süre ve matriks girişimlerinin standardize edilmesini özellikle vurgular (Perez vd., 2023; Raposo, Borja, & Gutiérrez-González, 2024). Reaktif türe özgü testler, süperoksit ya da H_2O_2 gibi belirli türlere karşı giderim kapasitesini değerlendirir.

3. SONUÇ

Antioksidan testleri genel olarak HAT, SET ve karma mekanizmalar olarak sınıflanır. FRAP, CUPRAC ve Folin–Ciocalteu çoğunlukla elektron transferine dayanırken, DPPH ve ABTS daha karma veya koşula bağlı davranış gösterir. Yöntemler arasında tam karşılaştırılabilirlik yoktur; çözücü, pH, reaksiyon süresi, standart ve matriks sonuçları belirgin biçimde değiştirir. DPPH özellikle çözücü ve kinetiğe duyarlıdır; ABTS bazı fenolik alt gruplarında DPPH'den daha uygun olabilir; CUPRAC ise fizyolojik pH'a yakın çalışması ve hem hidrofilik hem lipofilik antioksidanlara uygulanabilmesi nedeniyle avantajlı görünür. Sonuç olarak, oksidatif stres ve antioksidan savunma mekanizmaları çok katmanlı bir redoks dengesi olarak anlaşılmalıdır. Bu amaçla olan çalışmalar; biyolojik çerçeveyi çoklu antioksidan testleriyle ve mümkünse bileşen düzeyindeki analizlerle birlikte değerlendirmeyi gerektirir.

KAYNAKÇA

Ainsworth, E., & Gillespie, K. (2007). Estimation of total phenolic content and other oxidation substrates in plant tissues using Folin–Ciocalteu reagent. *Nature Protocols*, *2*, 875-877. https://doi.org/10.1038/nprot.2007.102

Apak, R., Güçlü, K., Ozyürek, M., & Karademir, S. E. (2004). Novel total antioxidant capacity index for dietary polyphenols and vitamins C and E, using their cupric ion reducing capability in the presence of neocuproine: CUPRAC method. *Journal of agricultural and food chemistry*, *52 26*, 7970-7981. https://doi.org/10.1021/jf048741x

Benzie, I., & Devaki, M. (2017). *The ferric reducing/antioxidant power (FRAP) assay for non-enzymatic antioxidant capacity: Concepts, procedures, limitations and applications*. 77-106. https://doi.org/10.1002/9781119135388.ch5

Benzie, I., & Strain, J. (1996). The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": The FRAP assay. *Analytical biochemistry*, *239 1*, 70-76. https://doi.org/10.1006/abio.1996.0292

Cannea, F., & Padiglia, A. (2025). Antioxidant Defense Systems in Plants: Mechanisms, Regulation, and Biotechnological Strategies for Enhanced Oxidative Stress Tolerance. *Life*, *15*. https://doi.org/10.3390/life15081293

Dinh, H. Q., Pham, N., Duong, Q., Ngo, S., Trần, D., & Nguyen, T. M. (2024). Evaluation of Free Radical Scavenging Ability of Triazole-3-Thiol: A Combination of Experimental and Theoretical Approaches. *ACS Omega*, *9*, 24071-24081. https://doi.org/10.1021/acsomega.4c02931

Eren, E. (2011). *Eren, E., ve Arabacı, G. (2011). Bazı soğanlı bitkilerin antioksidan aktivitelerinin belirlenmesi (Yüksek lisans tezi). Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Sakarya*.

García-Caparrós, P., De Filippis, L., Gul, A., Hasanuzzaman, M., Ozturk, M., Altay, V., & Lao, M. (2020). Oxidative Stress and Antioxidant Metabolism under Adverse Environmental Conditions: A Review. *The Botanical Review*, *87*, 421-466. https://doi.org/10.1007/s12229-020-09231-1

Gulcin, I. (2020). Antioxidants and antioxidant methods: An updated overview. *Archives of Toxicology*, *94*, 651-715. https://doi.org/10.1007/s00204-020-02689-3

Hernansanz-Agustín, P., & Enríquez, J. (2021). Generation of Reactive Oxygen Species by Mitochondria. *Antioxidants*, *10*. https://doi.org/10.3390/antiox10030415

Ighodaro, O., & Akinloye, O. (2018). First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria Journal of Medicine*, *54*, 287-293. https://doi.org/10.1016/j.ajme.2017.09.001

Jakubczyk, K., Dec, K., Kałduńska, J., Kawczuga, D., Kochman, J., & Janda, K. (2020). Reactive oxygen species—Sources, functions, oxidative damage. *Polski merkuriusz lekarski : organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*, *48 284*, 124-127. Geliş tarihi gönderen https://consensus.app/papers/reactive-oxygen-species-sources-functions-oxidative-jakubczyk-dec/02e7b0687a9957ddb05bf2f8c0199d6a/

Jomová, K., Alomar, S., Alwasel, S., Nepovimova, E., Kuča, K., & Valko, M. (2024). Several lines of antioxidant defense against oxidative stress: Antioxidant enzymes, nanomaterials with multiple enzyme-mimicking activities, and low-molecular-weight antioxidants. *Archives of Toxicology*, *98*, 1323-1367. https://doi.org/10.1007/s00204-024-03696-4

Jomová, K., Raptová, R., Alomar, S., Alwasel, S., Nepovimova, E., Kuča, K., & Valko, M. (2023). Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: Chronic diseases and aging. *Archives of Toxicology*, *97*, 2499-2574. https://doi.org/10.1007/s00204-023-03562-9

Juan, C. A., De La Lastra, J. P., Plou, F., & Perez-Lebeña, E. (2021). The Chemistry of Reactive Oxygen Species (ROS) Revisited: Outlining Their Role in Biological Macromolecules (DNA, Lipids and Proteins) and Induced Pathologies. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*. https://doi.org/10.3390/ijms22094642

Klisic, A., Ahmad, R., Haddad, D., Bonomini, F., & Sindhu, S. (2024). Editorial: The role of oxidative stress in metabolic and inflammatory diseases. *Frontiers in Endocrinology*, *15*. https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1374584

Lambert, A., & Brand, M. (2009). Reactive oxygen species production by mitochondria. *Methods in molecular biology*, *554*, 165-181. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-521-3_11

Lamuela-Raventós, R. (2017). *Folin–Ciocalteu method for the measurement of total phenolic content and antioxidant capacity*. 107-115. https://doi.org/10.1002/9781119135388.ch6

Larosa, V., & Remacle, C. (2018). Insights into the respiratory chain and oxidative stress. *Bioscience Reports*, *38*. https://doi.org/10.1042/bsr20171492

Mailloux, R. (2020). An Update on Mitochondrial Reactive Oxygen Species Production. *Antioxidants*, *9*. https://doi.org/10.3390/antiox9060472

Mishra, N., Jiang, C.-K., Chen, L., Paul, A., Chatterjee, A., & Shen, G.-X. (2023). Achieving abiotic stress tolerance in plants through antioxidative defense mechanisms. *Frontiers in Plant Science*, *14*. https://doi.org/10.3389/fpls.2023.1110622

Mishra, S. K., Dash, S., & Mohapatra, R. (2023). In-Vitro Anticancer Activity of Various Plant Extracts. *International Journal of Pharmaceutical Quality Assurance*, *14*(1), 61-65. https://doi.org/10.25258/ijpqa.14.1.11

Munteanu, I., & Apetrei, C. (2021). Analytical Methods Used in Determining Antioxidant Activity: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*. https://doi.org/10.3390/ijms22073380

Perez, M., Domínguez-López, I., & Lamuela-Raventós, R. (2023). The Chemistry Behind the Folin–Ciocalteu Method for the Estimation of (Poly)phenol Content in Food: Total Phenolic Intake in a Mediterranean Dietary Pattern. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *71*, 17543-17553. https://doi.org/10.1021/acs.jafc.3c04022

Pisoschi, A., Pop, A., Iordache, F., Stanca, L., Predoi, G., & Serban, A. (2020). Oxidative stress mitigation by antioxidants—An overview on their chemistry and influences on health status. *European journal of*

medicinal chemistry, *209*, 112891. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112891

Rao, M., Duan, M., Zhou, C., Jiao, J., Cheng, P., Yang, L., … Zheng, B. (2025). Antioxidant Defense System in Plants: Reactive Oxygen Species Production, Signaling, and Scavenging During Abiotic Stress-Induced Oxidative Damage. *Horticulturae*. https://doi.org/10.3390/horticulturae11050477

Raposo, F., Borja, R., & Gutiérrez-González, J. (2024). A comprehensive and critical review of the unstandardized Folin-Ciocalteu assay to determine the total content of polyphenols: The conundrum of the experimental factors and method validation. *Talanta*, *272*, 125771. https://doi.org/10.1016/j.talanta.2024.125771

Rezayian, M., Niknam, V., & Ebrahimzadeh, H. (2019). Oxidative damage and antioxidative system in algae. *Toxicology Reports*, *6*, 1309-1313. https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2019.10.001

Rumpf, J., Burger, R., & Schulze, M. (2023). Statistical evaluation of DPPH, ABTS, FRAP, and Folin-Ciocalteu assays to assess the antioxidant capacity of lignins. *International journal of biological macromolecules*, 123470. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.123470

Sharma, O., & Bhat, T. (2009). DPPH antioxidant assay revisited. *Food Chemistry*, *113*, 1202-1205. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2008.08.008

Singleton, V., Orthofer, R., & Lamuela-Raventós, R. (1999). Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of Folin-Ciocalteu reagent. *Methods in Enzymology*, *299*, 152-178. https://doi.org/10.1016/s0076-6879(99)99017-1

Wołosiak, R., Drużyńska, B., Derewiaka, D., Piecyk, M., Majewska, E., Ciecierska, M., … Pakosz, P. (2021). Verification of the Conditions for Determination of Antioxidant Activity by ABTS and DPPH Assays—A Practical Approach. *Molecules*, *27*. https://doi.org/10.3390/molecules27010050

Yang, J.-Y., Luo, J., Tian, X., Zhao, Y.-P., Li, Y., & Wu, X. (2024). Progress in Understanding Oxidative Stress, Aging, and Aging-Related Diseases. *Antioxidants*, *13*. https://doi.org/10.3390/antiox13040394

KOZMETİK BİLİMİ VE ENDÜSTRİSİNDE DİJİTALLEŞME: YAPAY ZEKÂDAN KİŞİSELLEŞTİRİLMİŞ KOZMETİĞE DİJİTAL DÖNÜŞÜM

Zuhal EMİRE[1]

1. GİRİŞ

Dijital teknolojiler, bilimsel araştırmalardan üretime, sağlık hizmetlerinden tüketici davranışlarına kadar birçok alanda önemli değişimlere yol açmaktadır. Bu dönüşümü açıklarken dijitalleştirme, dijitalleşme ve dijital dönüşüm kavramlarının birbirinden ayrılması önemlidir. Verhoef vd. (2019), analog bilginin dijital forma aktarılmasını *digitization*, dijital teknolojilerin mevcut süreçlerde kullanılmasını *digitalization*, dijital teknolojilerin değer yaratma ve iş süreçlerinde kapsamlı değişimler oluşturmasını ise *digital transformation* olarak değerlendirmektedir. Vial (2019)'da dijital dönüşümü, dijital teknolojilerin kullanımı sonucunda organizasyonların ve değer yaratma süreçlerinin önemli ölçüde değişmesiyle ilişkili çok boyutlu bir süreç olarak tanımlamaktadır.

Bu kavramsal çerçeve kozmetik sektörü açısından değerlendirildiğinde dijitalleşmenin yalnızca kozmetik ürünlerin çevrim içi ortamda pazarlanması veya tüketici bilgilerinin elektronik ortamda saklanması ile sınırlandırılamayacağı görülmektedir. Günümüzde dijital teknolojiler; kozmetik bileşenlerin araştırılması, formülasyonların tasarlanması ve

[1] Öğr. Gör. Dr., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Simav Sağlık Hizmetleri MYO, Kozmetik Teknolojisi Bölümü, Kütahya/Simav, Türkiye. ORCID:0000-0002-0583-7198.

optimize edilmesi, ürün özelliklerinin tahmin edilmesi, cilt görüntülerinin değerlendirilmesi, kişiselleştirilmiş ürün ve bakım önerilerinin geliştirilmesi, üretim süreçlerinin izlenmesi ve tüketici deneyiminin yeniden yapılandırılması gibi kozmetik ürün yaşam döngüsünün farklı aşamalarında kullanılmaya başlanmıştır (Guardo vd., 2025; Solarte vd., 2025).

Kozmetik alanındaki dijital dönüşümün en hızlı gelişen bileşenlerinden biri yapay zekâdır. Kozmetik dermatolojide yapay zekâ uygulamalarının incelendiği sistematik derlemede 2018-2023 yılları arasında yayımlanan 63 çalışmayı değerlendirmiş ve uygulamaları kozmetik ürün geliştirme, cilt değerlendirmesi, cilt durumlarının belirlenmesi, uygulama veya tedavi önerisi ve sonuç tahmini olmak üzere beş temel grupta sınıflandırmıştır (Vatiwutipong vd., 2023). Bu sınıflandırma, yapay zekânın kozmetik alanında yalnızca görüntü analizi veya tüketiciye ürün önerilmesiyle sınırlı olmadığını, ürün geliştirmeden sonuçların öngörülmesine kadar genişleyen bir kullanım alanına sahip olduğunu göstermektedir.

Son dönemde kozmetik formülasyon bilimi de dijital teknolojilerin önemli uygulama alanlarından biri hâline gelmiştir. Yapay zekâ ve makine öğrenmesi; yüzey aktif maddeler, polimerler, koruyucular, antioksidanlar ve diğer kozmetik bileşenlerin değerlendirilmesi yanında tekstür, stabilite, raf ömrü ve deri duyarlanması gibi özelliklerin tahmininde araştırılmaktadır (Guardo vd., 2025). Emülsifiye kozmetiklerin geliştirilmesinde ise hesaplamalı yöntemlerin moleküler özelliklerden damlacık dağılımına ve makroskobik ürün performansına kadar farklı ölçeklerde kullanılabileceği gösterilmiştir (Solarte vd., 2025).

Dijital dönüşüm tüketicinin kozmetik ürün ve hizmetlerle kurduğu etkileşimi de değiştirmektedir. Yapay zekâ destekli cilt değerlendirme araçları, kişiselleştirilmiş bakım uygulamaları,

artırılmış gerçeklik sistemleri ve ev tipi dijital analiz araçları güncel kozmetik dermatoloji uygulamaları arasında yer almaktadır (Elder vd., 2024). Kozmetik sektörü ile dijital teknolojilerin bu kesişimi literatürde sıklıkla **Beauty Tech** kavramı altında ele alınmakta; yapay zekâ ve artırılmış gerçekliğin birlikte kullanıldığı sistemlerde kişiselleştirme, interaktivite ve bilgilendiriciliğin tüketici deneyimi açısından önem taşıdığı bildirilmektedir (Perret & Schwientek, 2025).

Kozmetikte dijitalleşmenin sunduğu olanaklar bilimsel geçerlilik, veri güvenliği, algoritmik önyargı ve düzenleyici gerekliliklerden bağımsız düşünülemez. Bu nedenle kozmetik alanındaki dijital dönüşüm, tek bir teknolojinin uygulanması olarak değil, kozmetik ürünlerin araştırılması, formüle edilmesi, üretilmesi, değerlendirilmesi, kişiselleştirilmesi, tüketiciye ulaştırılması ve kullanım sonrasında izlenmesi süreçlerinin dijital teknolojiler ve veri aracılığıyla birbirine bağlandığı bütüncül bir dönüşüm olarak değerlendirilmelidir.

2. KOZMETİK BİLİMİ VE ENDÜSTRİSİNDE DİJİTAL DÖNÜŞÜM

2.1. Geleneksel kozmetik değer zincirinden dijital ekosisteme

Kozmetik ürün geliştirme süreci, tüketici gereksinimlerinin belirlenmesi, hammadde seçimi, formülasyon geliştirme, fizikokimyasal ve mikrobiyolojik değerlendirmeler, stabilite ve güvenlilik çalışmaları, üretim, kalite kontrol, ambalajlama ve ürünün tüketiciye ulaştırılması gibi birbirini izleyen aşamalardan oluşmaktadır. Dijital dönüşüm bu aşamaları ortadan kaldırmaktan çok, farklı aşamalarda oluşturulan verilerin daha sistematik biçimde işlenmesine ve karar verme süreçlerinde kullanılmasına olanak sağlamaktadır (Guardo vd., 2025; Solarte vd., 2025).

Geleneksel formülasyon geliştirmede bileşen ve konsantrasyon seçimi büyük ölçüde deneysel çalışmalar ile formülatör deneyimine dayanırken, veri temelli modeller çok sayıda değişken arasındaki ilişkilerin aynı anda değerlendirilmesine katkı sağlayabilmektedir. Böylece hesaplamalı tahminler, olası formülasyon alanını daraltmak ve laboratuvarda önceliklendirilecek deneyleri belirlemek için kullanılabilmektedir. Bununla birlikte yapay zekâ modellerinin performansı kullanılan verinin miktarı, kalitesi ve çeşitliliği ile doğrudan ilişkili olduğundan deneysel doğrulama önemini korumaktadır (Chitre vd., 2024; Guardo vd., 2025; Solarte vd., 2025). Dolayısıyla dijital dönüşüm, kozmetik laboratuvarlarının yerini tamamen hesaplamalı sistemlerin aldığı bir modelden çok, deneysel kozmetik bilimi ile veri biliminin birbirini tamamladığı hibrit bir Ar-Ge yaklaşımını ifade etmektedir.

Dijitalleşmenin etkisi ürün geliştirme aşamasıyla sınırlı değildir. Tedarik zinciri, üretim, kalite kontrol, tüketici deneyimi ve ürün kullanımından elde edilen geri bildirimlerin birbirine bağlanması doğrusal değer zincirini daha bağlantılı ve geri bildirimli bir yapıya dönüştürebilir. Kozmetik sektöründe döngüsel ekonomi ile Endüstri 4.0 teknolojileri arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada dijital teknolojilerin paydaşlar arası bağlantı, şeffaflık ve izlenebilirlik açısından önemli bir rol oynayabileceği gösterilmiş ve *Circular Business Ecosystem 4.0* yaklaşımı önerilmiştir (Nana vd., 2025).

2.2. Dijital kozmetik yaşam döngüsü

Literatürde yapay zekâ destekli formülasyon, Beauty Tech, kişiselleştirme, izlenebilirlik ve döngüsel ekonomi çoğunlukla ayrı araştırma alanları içerisinde değerlendirilmektedir. Bu bileşenlerin birlikte ele alınması amacıyla bu bölüm kapsamında **"Dijital Kozmetik Yaşam Döngüsü"** olarak adlandırılan bütüncül bir kavramsal çerçeve

önerilmektedir. Bu çerçeve mevcut literatürde standartlaşmış bir model olmayıp, güncel çalışmaların kozmetik ürün yaşam döngüsü perspektifinden sentezlenmesine dayanmaktadır.

Tüketici ve cilt verileri
↓
Dijital veri analizi ve ihtiyaçların belirlenmesi
↓
Yapay zekâ destekli ürün ve formülasyon tasarımı
↓
Laboratuvar geliştirme ve deneysel doğrulama
↓
Üretim, kalite kontrol ve dijital izlenebilirlik
↓
Dijital ürün deneyimi ve tüketiciye ulaştırma
↓
Kişiselleştirilmiş ürün/bakım önerileri
↓
Kullanıcı geri bildirimi ve gerçek kullanım verileri
↺
Yeni ürün geliştirme ve optimizasyon

Şekil 1. Kozmetik ürün yaşam döngüsünde dijital dönüşüm için önerilen "Dijital Kozmetik Yaşam Döngüsü" kavramsal çerçevesi. (Not: Şekil, Di Guardo et al. (2025), Nana et al. (2025), (Perret & Schwientek, 2025) ve Solarte et al. (2025) tarafından ele alınan dijital kozmetik uygulamalarından yararlanılarak bu kitap bölümü kapsamında oluşturulmuştur.)

3. KOZMETİK ARAŞTIRMA VE GELİŞTİRMEDE YAPAY ZEKÂ

Yapay zekâ ve makine öğrenmesi, kozmetik AR-GE süreçlerinde çok değişkenli ve doğrusal olmayan ilişkilerin analiz

edilmesine olanak sağlamaktadır. Kozmetik bir formülasyonun performansı, yalnızca kullanılan hammaddelerin türüne değil, konsantrasyonlarına, bileşenler arasındaki etkileşimlere, pH ve proses koşullarına, reolojik özelliklere ve zaman içerisindeki fiziksel değişimlere bağlıdır. Bu nedenle olası formülasyon kombinasyonlarının tümünün deneysel olarak değerlendirilmesi önemli ölçüde zaman ve kaynak gerektirebilir.

Yapay zekânın kozmetik formülasyon geliştirmede kullanımına ilişkin erken örneklerden birinde (Kamairudin vd., 2015), doğal ruj formülasyonunun geliştirilmesinde yapay sinir ağı, deneysel karışım tasarımıyla birlikte kullanılmıştır. Pitaya çekirdeği yağı, Hindistan cevizi yağı ve farklı mumların oranlarının girdi olarak kullanıldığı modelde rujun erime noktası tahmin edilmiş ve optimum koşullarda bağıl standart hata %0,8772 olarak bildirilmiştir. Bu çalışma, bileşen-konsantrasyon-performans ilişkisinin kozmetik ürünlerde makine öğrenmesiyle modellenebileceğini gösteren doğrudan örneklerden biridir.

Chitre ve arkadaşları, şampuan formülasyonları üzerine daha kapsamlı bir yaklaşım geliştirmiştir (Chitre vd., 2024). Araştırmacılar sürfaktan, kondisyonlayıcı polimer ve kıvam artırıcı içeren 812 şampuan formülasyonundan oluşan açık bir deneysel veri seti oluşturmuş, bunların 294'ünü stabil olarak sınıflandırmış ve stabiliteye ek olarak bulanıklık ile reolojik özellikleri kaydetmiştir. İş akışında makine öğrenmesi güdümlü deney tasarımı, robotik sıvı aktarımı, otomatik pH ayarlaması, görüntüleme ve reolojik karakterizasyon birlikte kullanılmıştır. Formülasyon faz stabilitesinin görüntülerden belirlenmesi için bilgisayarlı görü yöntemleri kullanılmış ve test setinde 0,84 F1 skoru elde edilmiştir. Bu çalışma, gelecekte stabil formülasyonların otomatik olarak belirlenerek sonraki analiz aşamalarına geçirilebildiği daha akıllı kozmetik AR-GE laboratuvarları açısından önemli bir örnek oluşturmaktadır.

Aynı veri seti daha sonra büyük dil modellerinin kozmetik formülasyon tahminindeki potansiyelini değerlendirmek için kullanılmıştır. Bigan & Dufour (2025), Llama ailesindeki modeller ile klasik makine öğrenmesi algoritmalarını şampuan faz stabilitesinin tahmini açısından karşılaştırmış ve özellikle sınırlı eğitim verisinin bulunduğu koşullarda büyük modellerin umut verici performans gösterebildiğini bildirmiştir. Bulguların tek bir şampuan veri setine dayanması nedeniyle sonuçların farklı kozmetik ürün kategorilerine doğrudan genellenmesi mümkün değildir.

Yapay zekâ yalnızca tamamlanmış formülasyonların değil, formülasyonda kullanılan hammaddelerin fizikokimyasal özelliklerinin tahmininde de kullanılabilmektedir. Boukelkal vd. (2024), 593 sürfaktan için kritik misel konsantrasyonunu tahmin etmek amacıyla çoklu doğrusal regresyon, rastgele orman, yapay sinir ağı ve destek vektör regresyonu modellerini karşılaştırmış; optimize edilmiş destek vektör regresyonu modelinde R^2=0,9740 değerine ulaşmıştır. Çalışma bitmiş kozmetik ürün üzerinde gerçekleştirilmemiş olmakla birlikte, surfaktanların kişisel bakım ve kozmetik formülasyonlarındaki merkezi rolü nedeniyle hammadde ön seçimi açısından anlamlı bir örnek oluşturmaktadır.

Makine öğrenmesi, duyusal ürün performansının tahmin edilmesinde de kullanılmaktadır. Lee vd. (2024), 117 kozmetik formülasyondan elde edilen reolojik ve panel testi verileri üzerinde rastgele orman regresyonu kullanarak yayılabilirlik, kalınlık, yumuşaklık, yapışkanlık ve tutunma gibi duyusal özelliklerin tahmin edilebildiğini göstermiştir. Böylece cihazla ölçülen reolojik değişkenler ile tüketicinin algıladığı tekstürel özellikler arasında veri temelli ilişkiler kurulabileceği ortaya konmuştur.

Kozmetik Ar-Ge açısından önemli diğer bir kullanım alanı in silico güvenlilik değerlendirmesidir. (Kalicińska vd., 2023), kozmetik bileşenlerin duyarlanma potansiyelini fizikokimyasal ve yapısal özelliklerden tahmin eden bir makine öğrenmesi modeli geliştirmiş; en iyi modelde %86 doğruluk, %80 duyarlılık ve %90 özgüllük elde etmiştir. (Wang vd., 2024) ise farklı deri duyarlanması testlerinden elde edilen kanıtları makine öğrenmesi ve Dempster-Shafer teorisiyle bütünleştirmiştir. Elde edilen sonuçlar, güvenlilik değerlendirmesinde tek bir algoritma yerine farklı kimyasal ve biyolojik kanıtların birlikte kullanılmasının daha güvenilir sonuçlar sağlayabileceğine işaret etmektedir.

Tablo 1. Kozmetik Ar-Ge'de yapay zekâ ve makine öğrenmesi alanından seçilmiş örnekler

Çalışma	Uygulama	Yöntem	Temel Sonuç
(Kamairudin vd., 2015)	Ruj formülasyonu	Yapay sinir ağı	Formülasyon bileşimi ve erime noktası modellenmiştir.
(Chitre vd., 2024)	Şampuan geliştirme	ML, otomasyon ve bilgisayarlı görü	812 formülasyonluk veri seti, 294 stabil formülasyon
(Boukelkal vd., 2024)	Surfaktan özellikleri	QSPR, SVR, RF ve ANN	En iyi modelde R^2=0,9740
(Lee vd., 2024)	Duyusal tekstür	Rastgele orman	Beş duyusal özellik reolojik verilerden tahmin edilmiştir.
(Bigan & Dufour, 2025)	Şampuan faz stabilitesi	Büyük dil modelleri	Küçük eğitim setlerinde umut verici performans
(Kalicińska vd., 2023)	Deri duyarlanması	Naive Bayes	%86 doğruluk

Mevcut çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde yapay zekânın kozmetik AR-GE açısından temel katkısının laboratuvar çalışmalarını ortadan kaldırmak değil, deneysel alanı daraltmak, aday bileşen ve formülasyonları önceliklendirmek, karmaşık veri ilişkilerini ortaya çıkarmak ve deneysel karar süreçlerini desteklemek olduğu görülmektedir. Model performansının veri kalitesi ve uygulama alanına bağlı olması nedeniyle yapay zekâ

temelli tahminlerin uygun deneysel doğrulamalarla desteklenmesi zorunludur.

4. DİJİTAL CİLT ANALİZİ VE KİŞİSELLEŞTİRİLMİŞ KOZMETİK

4.1. Dijital cilt analizi

Cildin kozmetik açıdan değerlendirilmesi, uygun ürün ve bakım yaklaşımının belirlenmesinde temel aşamalardan biridir. Görüntü işleme, bilgisayarlı görü ve yapay zekâdaki gelişmeler, standart veya taşınabilir kameralarla elde edilen yüz görüntülerinin kırışıklık, pigmentasyon, eritem, gözenek, tekstür ve yağlanma gibi özellikler açısından analiz edilmesini mümkün hâle getirmiştir (Elder vd., 2024; Vatiwutipong vd., 2023).

Dijital cilt analizlerinin güvenilirliği parametreye göre değişebilmektedir. Cook vd. (2022), taşınabilir bir yüz analiz sistemini dermatolog değerlendirmesiyle karşılaştırmış ve 14 cilt özelliğinde genel uyumu yaklaşık %69 olarak bildirmiştir. En yüksek uyum eritem için %83,7 ve kırışıklık için %81,6 iken yağlanma değerlendirmesinde uyum %53,1 olmuştur. Aynı araştırma grubunun başka bir çalışmasında taşınabilir sistem ile standart bilgisayar tabanlı yüz görüntüleme sistemi arasında genel uyum %67,7 olarak bulunmuştur; tekstür için uyum %72,0 ve gözenekler için %68,2 düzeyindedir (Cook vd., 2022). Bu sonuçlar dijital analizlerin potansiyelini göstermekle birlikte, bütün cilt parametrelerinin aynı doğruluk düzeyinde değerlendirilemediğini ortaya koymaktadır.

Dijital görüntülerden doğrudan biyofiziksel cilt parametrelerinin tahmini de araştırılmaktadır. Shishido vd. (2023), *stratum corneum* nem içeriğini görünür ışık görüntülerinden tahmin etmek amacıyla yapay zekâ modeli geliştirmiş ve görüntüden türetilen kahverengi leke, gözenek ve

cilt pürüzlülüğü gibi ek özelliklerin modele dahil edilmesinin tahmin performansını iyileştirdiğini göstermiştir. Bununla birlikte, çalışma popülasyonunun sağlıklı Japon kadınlar ve ağırlıklı olarak Fitzpatrick III-IV fototiplerinden oluşması, modelin daha geniş popülasyonlarda doğrulanması gerektiğini göstermektedir.

Model güvenilirliğinde eğitim verilerinin nasıl etiketlendiği de önemlidir. Lehner vd. (2024), yüz görüntüsü ve videolarının dermatologlar tarafından yapılan anotasyonlarda bazı özellikler açısından değerlendirme farklılıkları bulunduğunu göstermiş ve AI eğitim verilerinin standardize edilmesi ile anotasyonların çapraz doğrulanmasını önermiştir. Bu nedenle dijital sistemler tarafından oluşturulan "cilt yaşı", "hidrasyon" veya "yağlanma" skorlarının doğrudan objektif biyofiziksel ölçümlerle eşdeğer kabul edilmemesi gerekir.

4.2. Kişiselleştirilmiş kozmetik

Dijital cilt analizinin önemli uygulama alanlarından biri, elde edilen verilerin kişiselleştirilmiş ürün veya bakım önerilerine dönüştürülmesidir. Geleneksel yaklaşımda tüketiciler çoğunlukla kuru, yağlı, karma veya hassas cilt gibi geniş kategoriler altında sınıflandırılırken, dijital kişiselleştirmede görüntü özellikleri, yaş, pigmentasyon, çevresel maruziyetler, yaşam tarzı ve ürün kullanım geçmişi gibi daha fazla değişken birlikte değerlendirilebilir.

Haykal vd. (2025) sistematik derlemesi, görüntüleme verilerinin genomik, proteomik, yaşam tarzı ve diğer biyolojik verilerle birleştirildiği daha kapsamlı kişiselleştirme modellerinin araştırılmaya başlandığını göstermektedir. Ancak mevcut kanıtların önemli bölümü keşifsel niteliktedir ve farklı coğrafi ve etnik grupların temsili sınırlıdır.

Kişiselleştirilmiş önerilerin gerçek kullanıcı sonuçlarına etkisini araştıran kontrollü çalışmalar da bulunmaktadır.

Ghazanfar vd. (2025), hafif-orta şiddette aknesi bulunan bireylerde Bayesian makine öğrenmesine dayalı kişiselleştirilmiş cilt bakım önerilerini sekiz haftalık randomize kontrollü bir tasarımda değerlendirmiştir. Makine öğrenmesi tabanlı öneri grubunda Investigator Global Assessment (IGA) skorunda anlamlı iyileşme gözlenmiş, yaşam kalitesinde de belirgin iyileşme bildirilmiştir. Ancak çalışma akneli bireyler üzerinde gerçekleştirildiğinden, sonuçların genel kozmetik ürün seçimine doğrudan genellenmesi uygun değildir.

Kişiselleştirilmiş kozmetikte temel sorun yalnızca daha fazla veri toplanması değildir. Kullanılan verinin doğruluğu, öneri algoritmasının validasyonu ve ürünün gerçek etkinliğinin deneysel olarak gösterilmesi birlikte değerlendirilmelidir. Bu nedenle geleceğin kişiselleştirilmiş kozmetik sistemlerinin başarısı ölçüm doğruluğu, veri çeşitliliği, model validasyonu, ürün etkinliğinin bilimsel kanıtı ve kullanıcı verilerinin güvenli işlenmesi gibi bileşenlere bağlı olacaktır.

5. BEAUTY TECH, ARTIRILMIŞ GERÇEKLİK VE TELEKOZMETİK

Kozmetik sektörü ile dijital teknolojilerin kesişiminde kullanılan Beauty Tech kavramı, yapay zekâ, artırılmış gerçeklik, dijital görüntüleme, bağlantılı cihazlar ve kişiselleştirme teknolojilerinin güzellik ve kişisel bakım ürün ve hizmetlerine entegrasyonunu ifade eden geniş bir çerçevedir (Perret & Schwientek, 2025). Bu teknolojiler arasında artırılmış gerçeklik özellikle Virtual Try-On (VTO) uygulamaları nedeniyle öne çıkmaktadır. VTO sistemleri ruj, fondöten veya diğer renkli kozmetiklerin kullanıcının yüz görüntüsü üzerinde sanal olarak denenmesine olanak sağlamaktadır.

Recalde vd. (2024), artırılmış gerçeklik tabanlı mobil kozmetik uygulamalarının satın alma davranışına etkisini 355

ABD'li kadın çevrim içi tüketici üzerinde incelemiş ve tüketici katılımının artırılmış gerçekliğe ilişkin algılar ile satın alma niyeti arasındaki ilişkide aracı rol oynadığını göstermiştir. Micheletto vd. (2025) ise 634 İtalyan tüketici üzerinde artırılmış gerçeklik tabanlı kozmetik deneme uygulamalarını incelemiş ve bilgilendiricilik, eğlence ve kullanım kolaylığı gibi unsurların davranışsal niyeti etkilediğini bildirmiştir. Perret & Schwientek (2025), yapay zekâ ve artırılmış gerçeklik tabanlı Beauty Tech çözümlerinde interaktivite, bilgilendiricilik ve kişiselleştirmenin tüketici deneyimi açısından önemli olduğunu göstermiştir.

Sanal ortamda bir kozmetik ürünün renk veya görünümünün başarılı biçimde simüle edilmesi, ürünün gerçek kullanım koşullarındaki performansının bütünüyle tahmin edildiği anlamına gelmez. Tekstür, yayılabilirlik, örtücülük, kalıcılık ve cilt üzerindeki duyusal his gibi özelliklerin tamamı sanal görselleştirmeyle temsil edilemez. Bu nedenle VTO sistemleri fiziksel ürün değerlendirmesinin yerine geçen araçlardan çok çevrim içi ürün ön seçimini destekleyen teknolojiler olarak değerlendirilmelidir (Daassi & Debbabi, 2021).

Dijitalleşmenin estetik hizmetler alanındaki diğer yansıması telekozmetik kavramıdır (Pasquali vd., 2020). Telekozmetik, teletıbbın bir alt alanı olarak, estetik konsültasyonlar ve estetik işlemler sonrası takip amacıyla kullanılmaktadır (Kanthraj, 2023; Thomas & Kumar, 2013). Dolayısıyla akademik literatürde telekozmetik kavramı, genel tüketiciye uzaktan kozmetik ürün önerisi verilmesinden daha dar bir kapsama sahip olup esas olarak kozmetik dermatoloji ve estetik tıp alanında kullanılmaktadır (Brzozowska & Gotlib, 2023).

Telekozmetik ilk görüşme, işlem öncesi bilgilendirme ve işlem sonrası takip gibi fiziksel müdahale gerektirmeyen

süreçlerde erişilebilirlik avantajı sağlayabilir. Bununla birlikte görüntünün elde edilme biçimi, kamera özellikleri, ışık koşulları ve görüntü standardizasyonu değerlendirme kalitesini etkileyebilir. Bu nedenle rutin uzaktan ürün önerilerinin tamamını telekozmetik başlığı altında değerlendirmek yerine, tüketici odaklı uygulamalar için "dijital kozmetik danışmanlığı" veya "kişiselleştirilmiş dijital bakım hizmetleri" gibi daha açıklayıcı ifadelerin kullanılması bilimsel açıdan daha uygun görünmektedir.

6. DİJİTALLEŞME, AKILLI ÜRETİM VE SÜRDÜRÜLEBİLİRLİK

Kozmetik sektöründeki dijital dönüşüm ürün tasarımı ve tüketici etkileşiminin ötesinde üretim süreçlerini de kapsamaktadır (Pólkowski & Wierzbicka, 2021). Endüstri 4.0 yaklaşımında yapay zekâ, nesnelerin interneti, veri analitiği, otomasyon ve bağlantılı üretim sistemleri fiziksel prosesler ile dijital veriler arasında sürekli etkileşim kurulmasına olanak sağlamaktadır. Kozmetik üretiminde bu teknolojiler proses parametrelerinin izlenmesi, kalite verilerinin analiz edilmesi, üretim sapmalarının belirlenmesi ve üretim koşullarının optimize edilmesi açısından potansiyel taşımaktadır (Solarte vd., 2025).

Dijitalleşmenin önemli katkılarından biri de tedarik zinciri izlenebilirliğidir. Kozmetik ürün yaşam döngüsü hammadde üreticilerinden formülatörlere, ambalaj sağlayıcılarından dağıtım ve perakendeye kadar çok sayıda aktörü kapsamaktadır. Wu vd. (2023), kozmetik sektöründeki tedarik zincirlerini sürdürülebilir döngüsel ekonomi açısından değerlendirmiş ve geri dönüşüm iş birliğini, doğal kaynak bağımlılığının azaltılmasını ve dijital teknoloji paylaşımını temel etkileyen faktörler arasında belirlemiştir.

Nana vd. (2025), kozmetik sektöründe döngüsel ekonomi ile Endüstri 4.0 teknolojilerinin ilişkisini 2.671 dokümanlık bibliyometrik analiz ve 78 makalelik sistematik derleme ile incelemiş; dijital teknolojiler, paydaşlar ve ürün yaşam döngüsünü birlikte değerlendiren sistemik yaklaşımların sınırlı kaldığını göstermiştir. Önerilen *Circular Business Ecosystem 4.0* modeli değer zincirindeki aktörler arasında bağlantı, iş birliği, şeffaflık ve izlenebilirliğin önemini vurgulamaktadır.

Dijitalleşme tek başına sürdürülebilirlik anlamına gelmemektedir. Endüstri 4.0 teknolojileri enerji ve kaynak verimliliği ile izlenebilirliği destekleyebilse de enerji tüketimi, elektronik atık ve teknolojik altyapı gereksinimi gibi ek yükler oluşturabilir (Orte vd., 2026). Bu nedenle bir dijital teknolojinin sürdürülebilirlik açısından değeri, yalnızca "akıllı" veya "dijital" olmasına değil, ürün yaşam döngüsünde enerji, su, hammadde, atık ve emisyon üzerinde ölçülebilir iyileşme sağlayıp sağlamadığına göre değerlendirilmelidir.

7. ETİK, VERİ GÜVENLİĞİ VE DÜZENLEYİCİ SORUNLAR

Dijital cilt analizi ve kişiselleştirilmiş kozmetik uygulamaları yüz görüntüleri, cilt özellikleri, yaş, ürün tercihleri ve bazı durumlarda biyolojik veya sağlıkla ilişkili bilgilerin işlenmesini gerektirebilir. Bu nedenle kozmetikte dijital dönüşüm, algoritmik performansın yanı sıra verinin hangi amaçla toplandığı, nasıl saklandığı ve kullanıcının veri işleme süreçleri konusunda yeterince bilgilendirilip bilgilendirilmediği açısından da değerlendirilmelidir.

Gordon vd. (2024) dermatolojide yapay zekânın etik boyutunu değerlendiren kapsam derlemesinde veri güvenliği, mahremiyet, bilgilendirilmiş onam, algoritmik güvenilirlik, hesap verebilirlik ve farklı cilt renklerinin veri setlerinde yetersiz temsil

edilmesi temel sorunlar arasında bildirilmiştir. Araştırmacılar güvenilir yapay zekâ için adalet, kapsayıcılık, şeffaflık, hesap verebilirlik, güvenlik, mahremiyet ve bilgilendirilmiş onam gibi temel ilkeleri vurgulamıştır.

Yüz görüntülerinin kullanımı veri koruma açısından ayrıca önemlidir. Fakat bir yüz fotoğrafının her durumda otomatik olarak biyometrik veri kabul edilmesi doğru değildir. Avrupa Birliği Genel Veri Koruma Tüzüğü'nde biyometrik veri, kişinin özgün biçimde tanımlanmasına veya kimliğinin doğrulanmasına olanak sağlayan özel teknik işlemler sonucunda elde edilen kişisel veri olarak tanımlanmaktadır (Deac, 2018). Türkiye'de de biyometrik veriler 6698 sayılı Kişisel Verilerin Korunması Kanunu kapsamında özel nitelikli kişisel veriler arasında yer almaktadır (Çiçek, 2024).

Dijital kozmetik uygulamalarındaki diğer önemli sorun algoritmik önyargıdır. Georgievskaya vd. (2023), Beauty Tech uygulamalarında potansiyel önyargı kaynaklarının hedef belirleme, veri toplama, modelleme, validasyon ve gerçek yaşamda kullanım aşamalarının tamamında ortaya çıkabileceğini göstermiştir. Bu nedenle farklı cilt tonlarını, yaş gruplarını ve demografik özellikleri yeterince temsil etmeyen veri setleri üzerinde eğitilen modellerin bütün tüketicilerde aynı doğrulukta çalışacağı varsayılmamalıdır.

Yapay zekâ tabanlı ürün önerileri aynı zamanda kozmetik iddialar açısından düzenleyici bir sorun oluşturmaktadır. Avrupa Komisyonu'nun piyasa gözetimi raporunda denetlenen kozmetik iddiaların yüzde onunda uygunsuzluk tespit edilmiştir (Merz, 2019). Avrupa Birliği'nde kozmetik ürünler [] (Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on cosmetic products, 2009) kapsamında düzenlenmektedir. [] (Commission Regulation (EU) No 655/2013 of 10 July 2013 laying down common criteria for the justification

of claims used in relation to cosmetic products, 2013) ise kozmetik iddialar için hukuka uygunluk, doğruluk, kanıt desteği, dürüstlük, adalet ve bilinçli karar verme olmak üzere altı ortak kriter belirlemektedir. Buna göre bir yapay zekâ modelinin ürünü "optimum", "kişiye en uygun" veya "kırışıklık karşıtı" olarak sınıflandırması, ilgili kozmetik iddianın kendiliğinden bilimsel olarak doğrulandığı anlamına gelmez. Algoritmik tahmin karar desteği sağlayabilir, ancak bitmiş ürün etkinliğine ilişkin iddialar uygun bilimsel kanıtlarla desteklenmelidir ..

Avrupa Birliği Yapay Zekâ Tüzüğü, (Regulation (EU) 2024/1689 of the European Parliament and of the Council of 13 June 2024 laying down harmonised rules on artificial intelligence, 2024), yapay zekâ sistemlerine risk temelli bir yaklaşım getirmiştir. Genel yükümlülüklerin ve risk yönetimi gerekliliklerinin önemli bir kısmı 2 Ağustos 2026 tarihi itibarıyla bağlayıcı hale gelecektir. Her kozmetik yapay zekâ uygulamasının otomatik olarak yüksek riskli sistem olarak sınıflandırılması doğru değildir; hukuki sınıflandırma sistemin amaçlanan kullanımına göre yapılmalıdır. Tüzüğün şeffaflık yaklaşımı, tüketiciyle doğrudan etkileşen yapay zekâ sistemlerinin uygun koşullarda kullanıcıyı bir yapay zekâ sistemiyle etkileşimde bulunduğu konusunda bilgilendirmesini de öngörmektedir.

Sonuç olarak dijital kozmetik uygulamalarının güvenilirliği: veri minimizasyonu ve mahremiyetin korunması, farklı popülasyonların yeterli temsili, model performansının bağımsız doğrulanması ve kozmetik iddiaların uygun bilimsel kanıtlarla desteklenmesi gibi birbirini tamamlayan koşullara bağlıdır.

8. SONUÇ VE GELECEK PERSPEKTİFİ

Kozmetik bilimi ve endüstrisindeki dijital dönüşümün geleceğinde tek bir veri kaynağına dayanan sistemlerden, farklı veri türlerini birlikte değerlendirebilen daha bütünleşik yapılara doğru bir yönelim beklenmektedir. Kişiselleştirilmiş cilt bakımına ilişkin güncel literatür, görüntüleme verilerinin genomik, proteomik, yaşam tarzı ve çevresel maruziyet bilgileriyle birleştirilebildiği çok modlu modellerin araştırıldığını göstermektedir (Haykal vd., 2025). Böyle bir yaklaşım gelecekte kozmetik kişiselleştirmenin yalnızca geniş cilt tipi kategorileri üzerinden değil, bireyin zaman içinde değişen çok boyutlu özellikleri üzerinden yapılmasına olanak sağlayabilir.

Bu bağlamda tartışılan kavramlardan biri dijital ikiz yaklaşımıdır. Cilt açısından dijital ikiz, bireyin cildine ilişkin genetik, moleküler, çevresel ve yaşam tarzı verilerinin zaman içinde güncellenebildiği sanal bir temsil olarak değerlendirilebilir. Ancak cilde özgü dijital ikizlerin kişiselleştirilmiş kozmetik ürün geliştirmede rutin olarak kullanıldığı sonucuna ulaşmak için mevcut kanıtlar yeterli değildir (Akbarialiabad vd., 2024). Bu nedenle söz konusu yaklaşım günümüzde yerleşmiş bir kozmetik uygulamadan çok geleceğe yönelik araştırma alanı olarak değerlendirilmelidir.

Üretken yapay zekâ ve büyük dil modelleri de kozmetik formülasyon geliştirmede yeni bir araştırma alanı oluşturmaktadır. Büyük dil modellerinin şampuan faz stabilitesi tahmininde denenmiş olması, bu teknolojilerin yalnızca metin üretiminde değil yapılandırılmış kozmetik verilerinin değerlendirilmesinde de kullanılabileceğini göstermektedir (Bigan & Dufour, 2025). Bununla birlikte, algoritmanın önerdiği bir formülasyonun stabil, güvenli veya etkili olduğu ancak uygun deneysel doğrulama sonrasında gösterilebilir.

Daha ileri bir gelişim alanı yapay zekâ ile laboratuvar otomasyonunun kapalı döngüde birleştirilmesidir. Chitre vd. (2024), yarı otomatik şampuan geliştirme sistemi, makine öğrenmesi güdümlü deney seçimi, robotik sıvı aktarımı, otomatik pH ayarlama, görüntüleme ve reolojik karakterizasyonun aynı iş akışında birleştirilebileceğini göstermiştir. Kim vd. (2025) ile Tobias & Wahab (2025), daha genel kimya ve malzeme bilimi bağlamında *self-driving laboratory* sistemlerinin deney tasarımı, uygulama ve sonuç analizini geri bildirimli bir döngü hâline getirebildiğini belirtmektedir. Bu sistemler henüz kozmetik laboratuvarlarında standart uygulamalar değildir, ancak çok sayıda bileşen ve konsantrasyonun optimize edilmesini gerektiren formülasyon çalışmalarında önemli bir gelecek potansiyeli taşımaktadır.

Sonuç olarak dijitalleşme, kozmetik bilimi ve endüstrisinde yalnızca yeni bir pazarlama veya tüketici iletişimi aracı değildir. Yapay zekâ, makine öğrenmesi, bilgisayarlı görü, artırılmış gerçeklik, otomasyon ve bağlantılı veri sistemleri; araştırma ve geliştirmeden üretime, cilt analizinden kişiselleştirmeye, tüketici deneyiminden sürdürülebilirlik ve izlenebilirliğe kadar kozmetik ürün yaşam döngüsünün farklı aşamalarını birbirine bağlayan yapısal bir dönüşüm oluşturmaktadır. Bununla birlikte teknolojik karmaşıklığın artması bilimsel kanıt gereksinimini azaltmamakta, aksine daha önemli hâle getirmektedir. Geleceğin kozmetik bilimi, formülasyon bilimi ile veri biliminin birbirinin alternatifi değil, birbirini tamamlayan iki bileşeni hâline geldiği disiplinler arası bir yapıya doğru ilerlemektedir.

KAYNAKÇA

Akbarialiabad, H., Pasdar, A., & Murrell, D. F. (2024). Digital twins in dermatology, current status, and the road ahead. *Npj Digital Medicine*, *7*(1), 228. https://doi.org/10.1038/s41746-024-01220-7

Bigan, E., & Dufour, S. (2025). Prediction of Shampoo Formulation Phase Stability Using Large Language Models. *Cosmetics*, *12*(4), 145. https://doi.org/10.3390/cosmetics12040145

Boukelkal, N., Rahal, S., Rebhi, R., & Hamadache, M. (2024). QSPR for the prediction of critical micelle concentration of different classes of surfactants using machine learning algorithms. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, *129*, 108757. https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2024.108757

Brzozowska, J. M., & Gotlib, J. (2023). THE IMPORTANCE OF REMOTE COUNSELING IN COSMETOLOGY AND COSMETIC DERMATOLOGY. *Polski Merkuriusz Lekarski*, *51*(1), 74-87. https://doi.org/10.36740/merkur202301111

Chitre, A., Querimit, R. C. M., Rihm, S. D., Karan, D., Zhu, B., Wang, K., Wang, L., Hippalgaonkar, K., & Lapkin, A. A. (2024). Accelerating Formulation Design via Machine Learning: Generating a High-throughput Shampoo Formulations Dataset. *Scientific Data*, *11*(1), 728. https://doi.org/10.1038/s41597-024-03573-w

Commission Regulation (EU) No 655/2013 of 10 July 2013 laying down common criteria for the justification of claims used in relation to cosmetic products, Official Journal of the European Union 31 (2013).

Cook, M. K., Kaszycki, M. A., Richardson, I., Taylor, S. L., & Feldman, S. R. (2022a). Initial validation of a new device for facial skin analysis. *Journal of Dermatological Treatment*, *33*(8), 3150-3153. https://doi.org/10.1080/09546634.2022.2127305

Cook, M. K., Kaszycki, M. A., Richardson, I., Taylor, S. L., & Feldman, S. R. (2022b). Comparison of two devices for facial skin analysis. *Journal of Cosmetic Dermatology*, *21*(12), 7001-7006. https://doi.org/10.1111/jocd.15434

Çiçek, M. (2024). Türkiye'de Biyometrik Veri Güvenliği: Kişisel Verilerin Korunması Kanunu Çerçevesinde Etik Bir Değerlendirme. *DergiPark (Istanbul University)*. https://dergipark.org.tr/tr/pub/kvkd/issue/88721/1578815

Daassi, M., & Debbabi, S. (2021). Intention to reuse AR-based apps: The combined role of the sense of immersion, product presence and perceived realism. *Information & Management*, *58*(4), 103453. https://doi.org/10.1016/j.im.2021.103453

Deac, A. (2018). Regulation (Eu) 2016/679 Of The European Parliament And Of The Council On The Protection Of Individuals With Regard To The Processing Of Personal Data And The Free Movement Of These Data. *Perspectives of Law and Public Administration*, *7*(2), 151-156. https://ideas.repec.org/a/sja/journl/v7y2018i2p151-156.html

Elder, A., Cappelli, M., Ring, C., & Saedi, N. (2024). Artificial intelligence in cosmetic dermatology: An update on current trends. *Clinics in Dermatology*, *42*(3), 216-220. https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2023.12.015

Georgievskaya, A., Tlyachev, T., Danko, D., Chekanov, K., & Corstjens, H. (2023). How artificial intelligence adopts

human biases: the case of cosmetic skincare industry. *AI and Ethics*, *5*(1), 105-115. https://doi.org/10.1007/s43681-023-00378-2

Ghazanfar, M. N., Al-Mousawi, A., Riemer, C., Björnsson, B. Þ., Boissard, C., Lee, I., Ali, Z., & Thomsen, S. F. (2025). Effectiveness of a Machine Learning-Enabled Skincare Recommendation for Mild-to-Moderate Acne Vulgaris: 8-Week Evaluator-Blinded Randomized Controlled Trial. *JMIR Dermatology*, *8*. https://doi.org/10.2196/60883

Gordon, E. R., Trager, M. H., Kontos, D., Weng, C., Geskin, L. J., Dugdale, L. S., & Samie, F. H. (2024). Ethical considerations for artificial intelligence in dermatology: a scoping review. *British Journal of Dermatology*, *190*(6), 789-797. https://doi.org/10.1093/bjd/ljae040

Guardo, A. D., Trovato, F., Cantisani, C., Dattola, A., Nisticò, S. P., Pellacani, G., & Paganelli, A. (2025). Artificial Intelligence in Cosmetic Formulation: Predictive Modeling for Safety, Tolerability, and Regulatory Perspectives. *Cosmetics*, *12*(4), 157. https://doi.org/10.3390/cosmetics12040157

Haykal, D., Flament, F., Amar, D., Cartier, H., Kourosh, A. S., Lee, D. H., & Rowland-Payne, C. (2025). Cosmetogenomics unveiled: a systematic review of AI, genomics, and the future of personalized skincare. *Frontiers in Artificial Intelligence*, *8*, 1660356. https://doi.org/10.3389/frai.2025.1660356

Kalicińska, J., Wiśniowska, B., Polak, S., & Śpiewak, R. (2023). Artificial Intelligence That Predicts Sensitizing Potential of Cosmetic Ingredients with Accuracy Comparable to Animal and In Vitro Tests—How Does the Infotechnomics Compare to Other "Omics" in the Cosmetics Safety Assessment? *International Journal of*

Molecular Sciences, *24*(7), 6801. https://doi.org/10.3390/ijms24076801

Kamairudin, N., Gani, S. S. A., Masoumi, H. R. F., Basri, M., Hashim, P., Mokhtar, N. F. M., & Lane, M. E. (2015). Modeling of a natural lipstick formulation using an artificial neural network. *RSC Advances*, *5*(84), 68632-68638. https://doi.org/10.1039/c5ra12749a

Kanthraj, G. R. (2023). Teledermatology: Case Selection and Consultation "Technology is Best when it Brings Patient–Physician Together." *Clinical Dermatology Review*, *7*(1), 3-9. https://doi.org/10.4103/cdr.cdr_23_22

Kim, Y.-H., Doo, H., Shin, D. C., Lee, S. Y., Lee, S. Y., Roh, Y., Park, S., Song, H., Jung, Y., Yoo, H. J., Han, S. S., Kim, J. W., Besenhard, M. O., Lee, Y. S., & Na, J. (2025). Self-driving laboratories with artificial intelligence: An overview of process systems engineering perspective. *Computers & Chemical Engineering*, *203*, 109266. https://doi.org/10.1016/j.compchemeng.2025.109266

Lee, H., Kim, S., Kim, B. S., Lee, S., Yi, Y. J., Jeon, H. B., Son, M., Park, K., Park, C. H., Oh, H., Lee, J. B., & Park, J. D. (2024). Prediction of sensory textures of cosmetics using large amplitude oscillatory shear and extensional rheology. *Applied Rheology*, *34*(1). https://doi.org/10.1515/arh-2024-0016

Lehner, G. M., Gockeln, L., Naber, B. M., Thamm, J., Schuh, S., Duttler, G., Rottenkolber, A., Hartmann, D., Krämer, F., & Welzel, J. (2024). Differences in the annotation between facial images and videos for training an artificial intelligence for skin type determination. *Skin Research and Technology*, *30*(3). https://doi.org/10.1111/srt.13632

Merz, L. (2019). État des lieux de la réglementation européenne relative aux allégations des produits cosmétiques. *HAL (Le Centre pour la Communication Scientifique Directe)*. https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02295842

Micheletto, V., Accardi, S., Fici, A., Piccoli, F., Rossi, C., Bilucaglia, M., Russo, V., & Zito, M. (2025). Enjoy it! Cosmetic try-on apps and augmented reality, the impact of enjoyment, informativeness and ease of use. *Frontiers in Virtual Reality*, *6*. https://doi.org/10.3389/frvir.2025.1515937

Nana, A., Bawack, R. E., Bris, G. Y.-L., & Daniellou, R. (2025). Towards a circular business ecosystem 4.0 in the cosmetics industry: Findings from a bibliometric analysis and systematic literature review. *Journal of Cleaner Production*, *521*, 146162. https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2025.146162

Orte, I. de, Chalmeta, R., & Silva, J. dos S. (2026). Negative Impacts on Sustainability of Industry 4.0 Disruptive Technologies and Actions to Mitigate them: a Systematic Literature Review. Içinde *Journal of the Knowledge Economy* (C. 17, Sayı 3, ss. 8879-8916). Springer Science+Business Media. https://doi.org/10.1007/s13132-026-03167-4

Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on cosmetic products, Official Journal of the European Union 59 (2009).

Regulation (EU) 2024/1689 of the European Parliament and of the Council of 13 June 2024 laying down harmonised rules on artificial intelligence, Official Journal of the European Union (2024).

Pasquali, P., Sonthalia, S., Moreno-Ramírez, D., Sharma, P., Agrawal, M., Gupta, S., Kumar, D., & Arora, D. (2020). Teledermatology and its current perspective. *Indian Dermatology Online Journal*, *11*(1), 12. https://doi.org/10.4103/idoj.idoj_241_19

Perret, J. K., & Schwientek, J. (2025). Beauty Tech—Customer Experience and Loyalty of Augmented Reality- and Artificial Intelligence-Driven Cosmetics. *Digital*, *5*(2), 21. https://doi.org/10.3390/digital5020021

Pólkowski, Z., & Wierzbicka, A. (2021). Industry 4.0 in Cosmetic Companies. *Azerbaijan Journal of High Performance Computing*, *4*(2), 135-154. https://doi.org/10.32010/26166127.2021.4.2.135.154

Recalde, D., Jai, T., & Jones, R. P. (2024). I can find the right product with AR! The mediation effects of shopper engagement on intent to purchase beauty products. *Journal of Retailing and Consumer Services*, *78*, 103764. https://doi.org/10.1016/j.jretconser.2024.103764

Shishido, T., Ono, Y., Kumazawa, I., Iwai, I., & Suzuki, K. (2023). Artificial intelligence model substantially improves stratum corneum moisture content prediction from visible-light skin images and skin feature factors. *Skin Research and Technology*, *29*(8). https://doi.org/10.1111/srt.13414

Solarte, S., Porras, A., Pradilla, D., & Álvarez, Ó. (2025). Current Perspectives on Emulsified Cosmetics: Integration of Artificial Intelligence into Product Design. *ACS Omega*, *10*(33), 36788-36803. https://doi.org/10.1021/acsomega.5c03316

Thomas, J., & Kumar, P. (2013). The scope of teledermatology in India. *Indian Dermatology Online Journal*, *4*(2), 82-89. https://doi.org/10.4103/2229-5178.110579

Tobias, A., & Wahab, A. (2025). Autonomous 'self-driving' laboratories: a review of technology and policy implications. *Royal Society Open Science*, *12*(7), 250646. https://doi.org/10.1098/rsos.250646

Vatiwutipong, P., Vachmanus, S., Noraset, T., & Tuarob, S. (2023). Artificial Intelligence in Cosmetic Dermatology: A Systematic Literature Review. *IEEE Access*, *11*, 71407-71425. https://doi.org/10.1109/access.2023.3295001

Verhoef, P. C., Broekhuizen, T., Bart, Y., Bhattacharya, A., Dong, J. Q., Fabian, N. E., & Haenlein, M. (2019). Digital transformation: A multidisciplinary reflection and research agenda. *Journal of Business Research*, *122*, 889-901. https://doi.org/10.1016/j.jbusres.2019.09.022

Vial, G. (2019). Understanding digital transformation: A review and a research agenda. *The Journal of Strategic Information Systems*, *28*(2), 118-144. https://doi.org/10.1016/j.jsis.2019.01.003

Wang, H., Huang, Z., Lou, S., Li, W., Liu, G., & Tang, Y. (2024). In Silico Prediction of Skin Sensitization for Compounds via Flexible Evidence Combination Based on Machine Learning and Dempster–Shafer Theory. *Chemical Research in Toxicology*, *37*(6), 894-909. https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.3c00396

Wu, K., Fu, M., Ali, M. H., Lim, M. K., & Tseng, M. (2023). Bridging the sustainable circular economy in cosmetic cross-supply chain practices under uncertainties: A data-driven influential model. *Journal of Cleaner Production*,

436, 140438. https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2023.140438

KOZMETİK AKTİFLERİN HÜCRE DIŞI BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRİLMESİ: SPEKTROFOTOMETRİK ANTİOKSİDAN VE ENZİM İNHİBİSYON YÖNTEMLERİ

Zuhal EMİRE[1]

1. GİRİŞ

Kozmetik araştırmalarında yeni bir aktif bileşenin veya doğal ekstraktın değerlendirilmesi, ileri hücresel modellerden önce daha basit kimyasal ve enzimatik tarama basamaklarıyla başlatılabilir. Özellikle bitkisel ekstraktlar, tarımsal yan ürünler ve biyoaktif bileşenler için toplam fenolik içerik, flavonoid temelli kolorimetrik taramalar, antioksidan kapasite testleri ve belirli enzimlerin inhibisyonuna dayalı hücre dışı deneyler düşük ve orta düzey laboratuvar altyapısıyla uygulanabilen yaklaşımlardır (Sari, Ikawati, Danarti ve Hertiani, 2023; Wong ve diğerleri, 2026). Bu testler kozmetik etkinliğin klinik kanıtı değildir. Buna karşılık, bir numunenin redoks davranışı veya seçilmiş enzimlerle etkileşimi hakkında ön biyokimyasal veri üretir ve daha ileri çalışmalar için adayların sıralanmasına yardımcı olur (Vinardell, Maddaleno ve Mitjans, 2024; Wichayapreechar, Charoenjittichai, Prasansuklab, Vinardell ve Rungseevijitprapa, 2024; Xu ve diğerleri, 2024).

Cilt yaşlanmasının biyokimyasal zemini oksidatif stres, ekstrasellüler matriksin yeniden yapılanması, kollajen ve elastin bütünlüğündeki değişimler, hyalüronik asit metabolizması ve

[1] Öğr. Gör. Dr., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Simav Sağlık Hizmetleri MYO, Kozmetik Teknolojisi Bölümü, Kütahya/Simav, Türkiye. ORCID:0000-0002-0583-7198.

pigmentasyon biyokimyası gibi birbiriyle ilişkili süreçleri içerir. Reaktif oksijen türlerinin artışı, hücresel bileşenlerde hasar oluşturabilmesinin yanında matriks yıkımını hızlandıran sinyal yollarıyla da ilişkilidir. Yaşlanan dermiste kollajen miktarı ve organizasyonu değişmekte, elastik ağ bozulmakta ve matriks homeostazı zayıflamaktadır (Shin, Lee, Rho ve Park, 2023). Bu nedenle antioksidan kapasite, kollajenaz, elastaz, hiyalüronidaz ve tirozinaz inhibisyonu gibi testler kozmetik aktiflerin erken aşama biyokimyasal taramasında sık kullanılmaktadır (Vinardell, Maddaleno ve Mitjans, 2024).

Bu bölümün amacı hücre kültürü ve hayvan deneyi gerektirmeyen temel yöntemleri, yalnızca protokol adımlarını sıralamak yerine ölçüm mantığı, kontrol grupları, hesaplama, yorumlama ve sınırlılıklar ekseninde açıklamaktır. Bölümde Folin-Ciocalteu temelli fenolik içerik ölçümü, $AlCl_3$ temelli flavonoid kolorimetrisi, DPPH, ABTS ve FRAP testleri ile tirozinaz, kollajenaz, elastaz ve hiyalüronidaz inhibisyon analizleri ele alınmıştır . Bu yöntemlerin ortak özelliği, çoğunlukla UV-Vis spektrofotometre veya mikroplaka okuyucu ile izlenebilen renk ya da absorbans değişimlerine dayanmasıdır. Bununla birlikte protokoller arasında enzim kaynağı, konsantrasyon, substrat, tampon, inkübasyon ve ölçüm dalga boyu açısından önemli farklılıklar bulunabildiğinden, yöntem seçimi yapılırken özgün kaynak ve güncel standardizasyon literatürü birlikte değerlendirilmelidir (Munteanu ve Apetrei, 2021; Raposo, Borja ve Gutiérrez-González, 2024; Vinardell, Maddaleno ve Mitjans, 2024).

2. KOZMETİK BİYOKİMYASAL ANALİZLERİN TEMEL PRENSİPLERİ

2.1. Spektrofotometrik ölçümün mantığı

Spektrofotometrik analiz, bir çözeltinin belirli dalga boyundaki ışığı ne ölçüde soğurduğunun belirlenmesine dayanır. Absorbans ile konsantrasyon arasındaki ilişki uygun koşullarda Beer-Lambert yaklaşımıyla açıklanabilir. Kozmetik biyokimya testlerinde ölçülen sinyal doğrudan numunenin kendisinden, reaksiyon sonucu oluşan renkli bir üründen veya reaksiyon sırasında azalan renkli bir radikal ya da substrattan kaynaklanabilir. Bu nedenle aynı cihaz kullanılsa bile DPPH, FRAP ve enzim inhibisyon deneylerindeki absorbans değişimi aynı biyokimyasal olayı temsil etmez.

Analizde kullanılan dalga boyu, reaksiyon ürününün veya kromoforun maksimum ya da uygun absorbans verdiği bölgeye göre seçilir. Örneğin klasik DPPH uygulamasında radikalin görünür bölgedeki absorbans azalması izlenirken, FRAP testinde Fe(II)-TPTZ kompleksinin 593 nm civarındaki absorbansı değerlendirilir (Benzie ve Strain, 1996; Brand-Williams, Cuvelier ve Berset, 1995). Yöntem aktarılırken yalnız dalga boyunu kopyalamak yeterli değildir. Reaktif bileşimi, pH, inkübasyon süresi, sıcaklık ve numune konsantrasyonu da sinyali etkileyebilir.

2.2. Blank, kontrol, standart ve pozitif kontrol

Basit spektrofotometrik testlerde en sık yapılan yorum hatalarından biri, blank ile kontrol kavramlarının birbirine karıştırılmasıdır. Blank, ölçüm sistemindeki numune dışı veya numuneye ait arka plan absorbansını düzeltmek için kullanılır. Negatif kontrol, inhibisyon veya antioksidan etki beklenmeyen temel reaksiyon sistemini temsil eder. Pozitif kontrol ise yöntemin çalıştığını göstermek ve numunenin etkisini bilinen bir referansla karşılaştırmak amacıyla kullanılır. Standart ise

özellikle TPC, bazı flavonoid kolorimetrileri, ABTS veya FRAP gibi testlerde sonuçların eşdeğer cinsinden nicel ifade edilmesini sağlar.

Renkli, bulanık veya yüksek konsantrasyonlu bitki ekstraktlarında numunenin kendi absorbansı enzime bağlı sinyalle karışabilir. Bu durumda numune blankının reaksiyon tasarımına dahil edilmesi gerekir. Sadece kontrol ve numunenin ham absorbanslarının karşılaştırılması yanlış pozitif inhibisyon sonuçlarına yol açabilir. Özellikle kozmetik enzim testlerinde protokollerin ayrıntı düzeyi ve kontrol seçimi çalışmalar arasında değişebildiğinden, sonuçların karşılaştırılabilirliği sınırlanabilir (Knez, Kadac-Czapska ve Grembecka, 2025; Vinardell, Maddaleno ve Mitjans, 2024).

2.3. Kalibrasyon eğrisi, yüzde inhibisyon ve IC50

Kalibrasyon eğrisinde bilinen konsantrasyonlardaki standartların absorbansları ölçülür ve uygun konsantrasyon aralığında matematiksel ilişki kurulur. Bilinmeyen numunenin sonucu bu ilişki kullanılarak hesaplanır. TPC sonuçları yaygın olarak gallik asit eşdeğeri gibi bir referansa göre ifade edilir. Ancak Folin-Ciocalteu yönteminde standardın seçimi ve deneysel koşullar çalışmalar arasında değişebildiğinden, yalnız sayısal sonuca değil kullanılan yöntemin ayrıntılarına da bakılmalıdır (Raposo, Borja ve Gutiérrez-González, 2024).

Enzim inhibisyonu ve radikal giderme deneylerinde sık kullanılan genel hesap aşağıdaki biçimdedir. Bununla birlikte numune blankı gereken sistemlerde formül, arka plan absorbansının çıkarılmasını içerecek şekilde düzenlenmelidir.

% inhibisyon = [(A_kontrol - A_numune) / A_kontrol] x 100

Buradaki formülde $A_kontrol$ negatif kontrolün absorbans değerini, A_numune ise standart veya test numunesinin inkübasyon sonrası ölçülen absorbansını ifade etmektedir

(Günbatan, Salihoğlu, Yardım-Akaydin, Akaydın ve Gürbüz, 2023).

IC_{50}, seçilen deney koşullarında ölçülen aktiviteyi yüzde 50 azaltan numune konsantrasyonudur. IC_{50} değeri tek bir konsantrasyondan hesaplanmaz. Birden çok konsantrasyondan elde edilen doz-yanıt verisine dayanmalıdır. Aynı numune için farklı laboratuvarlarda elde edilen IC_{50} değerlerinin karşılaştırılabilmesi için enzim kaynağı, enzim aktivitesi, substrat, süre, pH ve sonuç birimi gibi temel koşulların benzer olması gerekir (Vinardell, Maddaleno ve Mitjans, 2024).

Tablo 1. Hücre dışı kozmetik biyokimya testlerinin genel özellikleri

Test	Temel prensip	Kozmetik ilişki	Tipik çıktı	Temel sınırlılık
TPC	Folin-Ciocalteu reaktifinin indirgenmesine bağlı renk oluşumu	Fenolik karakterli indirgen bileşiklerin taranması	mg GAE/g vb.	Fenollere tamamen özgül değildir
$AlCl_3$ flavonoid taraması	Al^{3+} ile renkli kompleks oluşumu	Flavonoid benzeri bileşiklerin kolorimetrik taraması	Standart eşdeğeri	Farklı flavonoidler eşit yanıt vermez
DPPH	Stabil radikalin indirgenmesi	Radikal giderme kapasitesi	% inhibisyon, IC_{50}	Çözücü ve renk interferansı
ABTS	ABTS radikal katyonunun indirgenmesi	Hidrofilik/lipofilik antioksidan taraması	TEAC veya % inhibisyon	Reaksiyon koşullarına duyarlı
FRAP	Fe(III)'ün Fe(II)'ye indirgenmesi	İndirgeme gücü	Fe^{2+} veya Trolox eşdeğeri	Radikal süpürmeyi doğrudan ölçmez
Tirozinaz	DOPA/dopachrome oluşumunun baskılanması	Pigmentasyonla ilişkili enzim hedefi	% inhibisyon, IC_{50}	Mantar ve insan tirozinazı farklıdır
Kollajenaz	Kollajenaz-substrat reaksiyonunun baskılanması	ECM kollajen yıkımıyla ilişkili tarama	% inhibisyon, IC_{50}	Kollajen sentezini göstermez
Elastaz	Elastaz-substrat reaksiyonunun baskılanması	Elastin yıkımıyla ilişkili tarama	% inhibisyon, IC_{50}	Klinik elastikiyet kanıtı değildir
Hiyalüronidaz	Hyalüronik asit parçalanmasının baskılanması	ECM/hidrasyonla ilişkili tarama	% inhibisyon, IC_{50}	Cilt hidrasyonunu doğrudan ölçmez

3. KOZMETİK AKTİFLERİN FENOLİK VE FLAVONOİD İÇERİĞİNİN KOLORİMETRİK TARANMASI

3.1. Folin-Ciocalteu ile toplam fenolik içerik

Folin-Ciocalteu yöntemi, bitkisel ve doğal ürün araştırmalarında en yaygın kolorimetrik tarama yöntemlerinden biridir. Klasik yaklaşımda numunedeki indirgen bileşikler fosfomolibdat ve fosfotungstat içeren reaktif sistemini indirger ve mavi renkli ürün oluşur. Uygun koşullarda absorbans, seçilen fenolik standarda göre hazırlanan kalibrasyon eğrisiyle karşılaştırılır. Sonuçlar çoğunlukla gallik asit eşdeğeri olarak bildirilir (Singleton, Orthofer ve Lamuela-Raventós, 1999).

Bu testin pratik olması, onun fenollere tamamen özgü olduğu anlamına gelmez. Folin-Ciocalteu reaktifi farklı indirgen maddelerden de etkilenebilir. Ayrıca reaktif oranı, alkalilik, reaksiyon süresi, sıcaklık, ölçüm dalga boyu ve standart seçimi literatürde önemli ölçüde değişmektedir. (Raposo, Borja ve Gutiérrez-González, 2024), yöntemin standardizasyon ve validasyon gereksinimini vurgulayarak sonuçların ancak deney koşulları açıkça bildirildiğinde anlamlı biçimde karşılaştırılabileceğini göstermiştir. Bu nedenle TPC sonucu, numunedeki bütün fenolik moleküllerin kesin toplamı olarak değil, seçilen koşullar altında Folin-Ciocalteu reaktivitesine dayalı bir toplam fenolik içerik göstergesi olarak yorumlanmalıdır.

Kozmetik aktif taramasında TPC tek başına etkinlik ölçütü değildir. Yüksek TPC değeri, numunenin antioksidan veya enzim inhibisyon aktivitesinin mutlaka yüksek olacağını göstermez. Buna karşılık numunelerin karşılaştırılması, ekstraksiyon koşullarının değerlendirilmesi ve sonraki aktivite testleriyle ilişki kurulması için düşük maliyetli bir başlangıç parametresidir.

3.2. $AlCl_3$ temelli flavonoid kolorimetrisi

Alüminyum klorür temelli kolorimetrik yöntemler, flavonoid yapılarının belirli fonksiyonel gruplarıyla Al^{3+} arasında kompleks oluşumuna dayanır. Uygulamada quercetin, rutin veya kateşin gibi bir referans kullanılarak kalibrasyon eğrisi oluşturulur ve sonuç seçilen standardın eşdeğeri olarak ifade edilir. Yöntem ucuz ve kolay olmakla birlikte, farklı flavonoid sınıflarının $AlCl_3$ ile eşit molar yanıt vermemesi önemli bir analitik sınırlılıktır.

Shraim, Ahmed, Rahman ve Hijji (2021), yaygın $AlCl_3$ testinin yanlış pozitif veya yanlış negatif sonuç üretebilen ciddi metodolojik sınırlılıklarını deneysel olarak göstermiştir. Nicolescu, Bunea ve Mocan (2025) ise farklı 'toplam flavonoid' yöntemlerini karşılaştırarak TFC ifadesinin dikkatli kullanılmasını, yöntemlerin standardize edilmesini ve mümkün olduğunda tamamlayıcı kimyasal analizlerle desteklenmesini önermiştir. Bu nedenle kozmetik biyokimya çalışmalarında 'toplam flavonoid miktarı' ifadesi yerine kullanılan reaktif sisteminin ve standardın açıkça belirtilmesi daha bilimsel bir yaklaşımdır.

4. KOZMETİK AKTİFLERİN ANTİOKSİDAN KAPASİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

4.1. DPPH radikal giderme testi

DPPH, görünür bölgede güçlü absorbans veren stabil bir azot merkezli radikaldir. Antioksidan karakterli bir bileşik DPPH radikaline elektron veya hidrojen sağlayabildiğinde radikal indirgenir ve karakteristik mor renk azalır. (Brand-Williams, Cuvelier ve Berset, 1995) tarafından yaygınlaştırılan yöntem, bitkisel ekstrakt ve saf bileşik taramalarında uzun süredir

kullanılmaktadır. Klasik çalışmada DPPH absorbansının yaklaşık 515 nm izlendiği bildirilmiştir.

Pratik uygulamada numune farklı konsantrasyonlarda hazırlanır, DPPH çözeltisiyle reaksiyona sokulur ve belirlenen inkübasyon süresi sonunda kontrolle karşılaştırılır. Sonuç yüzde radikal giderme veya doz-yanıt verisi uygunsa IC_{50} olarak ifade edilebilir. Renkli ekstraktlarda numune blankı kritik önemdedir. Ayrıca DPPH'nin çözücü ortamına duyarlı olması, reaksiyon kinetiklerinin bileşiğe göre değişmesi ve numunenin çözünürlüğü yöntemin sınırlılıkları arasındadır. Bu nedenle DPPH sonucu 'toplam antioksidan güç' gibi tek ve mutlak bir ölçü olarak yorumlanmamalıdır.

4.2. ABTS radikal katyon giderme testi

ABTS yöntemi, önceden oluşturulan ABTS radikal katyonunun antioksidan varlığında indirgenmesine ve renk kaybının spektrofotometrik olarak izlenmesine dayanır. Re ve diğerleri (1999), potasyum persülfatla oluşturulan ABTS radikal katyonuna dayalı geliştirilmiş dekolorizasyon yönteminin hem hidrofilik hem de lipofilik antioksidan sistemlere uygulanabileceğini göstermiştir.

ABTS sonuçları yüzde inhibisyon biçiminde verilebildiği gibi Trolox eşdeğeri antioksidan kapasite yaklaşımıyla da raporlanabilir. Testin avantajı farklı polaritedeki örneklere uyarlanabilmesidir. Buna karşılık radikal oluşturma süresi, başlangıç absorbansı, reaksiyon süresi, pH ve numune matriksi sonucu etkileyebilir. Bu nedenle DPPH ve ABTS sonuçlarının birbirinin yerine geçen eşdeğer ölçümler değil, farklı kimyasal koşullarda elde edilmiş tamamlayıcı veriler olduğu kabul edilmelidir.

4.3. FRAP indirgeme gücü testi

FRAP testi, düşük pH koşullarında Fe(III)-TPTZ kompleksinin antioksidan veya indirgen maddeler tarafından Fe(II)-TPTZ formuna dönüştürülmesine dayanır. Oluşan renkli kompleksin absorbansı klasik yöntemde 593 nm'de değerlendirilmiştir (Benzie ve Strain, 1996). Bu nedenle FRAP, DPPH ve ABTS'den farklı olarak doğrudan bir radikal giderme testi değil, örneğin ferrik iyonu indirgeme kapasitesine dayalı bir indirgeme gücü ölçümüdür.

FRAP sonucunun yorumlanmasında bu ayrım önemlidir. Bir numune DPPH, ABTS ve FRAP testlerinde farklı sıralamalar gösterebilir. Bunun nedeni testlerin reaksiyon mekanizmalarının, çözücü ortamlarının ve hedef kimyasal türlerinin aynı olmamasıdır. Güncel sistematik değerlendirmeler, antioksidan araştırmalarında yöntem ve ekstraksiyon koşullarındaki heterojenliğin çalışmalar arası karşılaştırmayı zorlaştırdığını göstermektedir (Papaefthimiou, Kontou, Bagos ve Braliou, 2024).

4.4. Neden birden fazla antioksidan testi kullanılmalıdır?

Kozmetik aktiflerin ilk taramasında DPPH, ABTS ve FRAP'ın birlikte kullanılması, aynı kavramı üç kez ölçmekten çok farklı kimyasal yönleri gözlemleme avantajı sağlar. DPPH ve ABTS radikal giderme davranışını farklı sistemlerde değerlendirirken FRAP indirgeme kapasitesini yansıtır. Bu testleri hepsini uygulamak, diğer bir değişle test sayısının artması biyolojik geçerliliği otomatik olarak artırmaz. Hücre dışı kimyasal testler, cilde penetrasyon, metabolizma, hücre içi antioksidan savunma veya klinik etkinlik hakkında doğrudan kanıt sağlamaz(Amorati ve Valgimigli, 2014).

5. KOZMETİK AÇIDAN ÖNEMLİ ENZİM İNHİBİSYON TESTLERİ

5.1. Tirozinaz inhibisyonu

Tirozinaz, melanogenezde tirozin ve L-DOPA üzerinden ilerleyen erken reaksiyonları katalizleyen bakır içeren bir oksidazdır. Bu nedenle tirozinaz inhibisyonu, pigmentasyonla ilişkili kozmetik aktiflerin hücre dışı taramasında yaygın bir hedeftir. Baber, Crist, Devolve ve Patrone (2023), tirozinaz inhibitörlerinin kozmetik araştırmalarındaki önemini ve son yirmi yıldaki inhibitör geliştirme çalışmalarını kapsamlı biçimde değerlendirmiştir. Doğal bitki kaynaklarının antitirozinaz potansiyeli de kosmesötik uygulamalar açısından sistematik olarak incelenmiştir (Tung, Yip ve Gew, 2023).

Basit spektrofotometrik uygulamada mantar tirozinazı ve L-DOPA sık kullanılan bir sistemdir. Örneğin Tawfeek ve diğerleri (2023), mantar tirozinazı ile L-DOPA substratını kullanmış, dopakrom oluşumunu 475 nm'de izlemiş ve kojik asidi pozitif kontrol olarak değerlendirmiştir. Numunenin absorbansı kontrol reaksiyonuna göre azaldığında enzim inhibisyonu hesaplanabilir. Bu yaklaşım başlangıç düzeyinde uygulanabilir olmakla birlikte, numunenin L-DOPA veya dopakromla kimyasal etkileşimi ve kendi rengi dikkate alınmalıdır.

En önemli yorum sınırlılığı, mantar tirozinazının insan tirozinazıyla özdeş olmamasıdır. Enzim kaynağına bağlı kinetik ve inhibitör duyarlılığı farklılıkları bulunabilir. Bu nedenle 'mantar tirozinazını inhibe etti' bulgusu 'insan cildinde pigmentasyonu azaltır' şeklinde doğrudan çevrilemez (Roulier, Pérès ve Haudecoeur, 2020). Hücre dışı test, yalnızca seçilen enzim sistemi içindeki inhibitör potansiyelini gösterir.

5.2. Kollajenaz inhibisyonu

Kollajen, dermal ekstrasellüler matriksin temel yapısal proteinlerinden biridir. Yaşlanma ve foto-yaşlanma sürecinde matriks metalloproteinaz aktivitesindeki değişimler kollajen bütünlüğünün bozulmasına katkıda bulunur (Shin, Lee, Rho ve Park, 2023). Hücre dışı kollajenaz inhibisyon testleri, bir ekstraktın kollajen yıkımıyla ilişkili proteolitik aktiviteyi baskılayabilme potansiyelini taramak amacıyla kullanılır (Feng, Chen, Yin, Jiang ve Zhao, 2024).

Yaygın yaklaşımlardan birinde Clostridium histolyticum kollajenazı ve FALGPA olarak bilinen sentetik peptid substratı kullanılır. Thring, Hili ve Naughton (2009), bitki ekstraktlarında anti-kollajenaz aktiviteyi bu yaklaşımın erken örneklerinden biri olarak değerlendirmiştir. Daha güncel bir uygulamada Wichayapreechar, Charoenjittichai, Prasansuklab, Vinardell ve Rungseevijitprapa (2024), kollajenazı Tricine tamponunda FALGPA ile reaksiyona sokmuş ve absorbans değişimini 335 nm'de kinetik olarak izlemiştir. Jiamphun ve Chaiyana (2022) ise benzer FALGPA temelli sistemi 340 nm'de kullanmış ve oleanolik asidi pozitif kontrol olarak değerlendirmiştir. Bu farklılıklar, küçük protokol ayrıntılarının bile çalışmadan çalışmaya değişebildiğini gösterir.

Sonuçlar genellikle yüzde kollajenaz inhibisyonu ve uygun doz aralığında IC_{50} olarak raporlanır. Ancak kollajenaz inhibisyonu ile kollajen sentezi birbirinden farklı biyolojik süreçlerdir. Bu nedenle hücre dışı kollajenaz inhibisyonu gösteren bir numune için 'kollajen sentezini artırır' sonucu çıkarılamaz. Doğru ifade, seçilen test koşullarında kollajenaz aktivitesini inhibe ettiğidir.

5.3. Elastaz inhibisyonu

Elastin, ekstraselüler matriksin önemli yapısal proteinlerinden biri olup dermal dokunun elastikiyetine ve elastik

geri dönüş kapasitesine katkıda bulunur. Elastazlar başta elastin olmak üzere kollajen, fibronektin ve diğer ekstraselüler matriks proteinlerini parçalayabilen proteolitik enzimlerdir. Bitkisel ve doğal kaynaklı bileşiklerin potansiyel anti-elastaz aktivitelerinin araştırılmasında hücre dışı spektrofotometrik enzim inhibisyon testleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Thring, Hili ve Naughton (2009), 21 bitki türünden elde edilen ekstraktların anti-elastaz aktivitelerini porcine pancreatic elastase ve sentetik N-succinyl-Ala-Ala-Ala-p-nitroanilide substratı kullanarak değerlendirmiş ve bazı ekstraktların belirgin elastaz inhibisyonu gösterdiğini bildirmiştir.

Wichayapreechar, Charoenjittichai, Prasansuklab, Vinardell ve Rungseevijitprapa (2024), Domuz pankreas elastazı ve substrat N-Süksinil-Ala-Ala-Ala-p-nitroanilid temelli bir sistemde absorbansı 410 nm'de ölçmüş ve EGCG'yi pozitif kontrol olarak kullanmıştır. Tawfeek ve diğerleri (2023) ise benzer substratla 400 nm'de ölçüm yapmış ve Kojik asidi pozitif kontrol olarak kullanmıştır. Aynı biyokimyasal hedef için farklı dalga boyları, konsantrasyonlar ve kontrol maddelerinin kullanılması, literatürde yöntemlerin neden doğrudan karşılaştırılmaması gerektiğine iyi bir örnektir.

Elastaz testi de klinik cilt elastikiyeti ölçümü değildir . Numunenin enzim aktivitesini baskılaması, formülasyon içindeki stabilitesi, cilde ulaşması veya insan dokusunda aynı etkinliği göstermesi hakkında bilgi vermez . Dolayısıyla bu test, aday aktiflerin erken aşama taraması için uygun fakat tek başına kozmetik etkinlik iddiası üretmek için yetersizdir.

5.4. Hiyalüronidaz inhibisyonu

Hyalüronik asit, ekstrasellüler matriksin önemli bir glikozaminoglikanı olup su tutma kapasitesi, doku hidrasyonu ve viskoelastik özelliklerin korunmasına katkıda bulunur. Hiyalüronidaz enzimleri hyalüronik asidin parçalanmasında rol

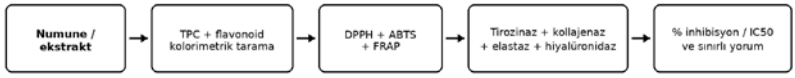
oynadığından, hiyalüronidaz inhibisyonu doğal ve kozmesötik aktiflerin hücre dışı değerlendirilmesinde kullanılan yaklaşımlardan biridir. Bununla birlikte, anti-hiyalüronidaz aktivitenin belirlenmesinde tek ve standartlaştırılmış bir protokol bulunmamaktadır; enzim kaynağı, substrat konsantrasyonu, tampon sistemi, inkübasyon koşulları, ölçüm tekniği ve pozitif kontrol seçimi çalışmalar arasında değişebilmektedir (Vinardell, Maddaleno ve Mitjans, 2024).

Hiyalüronidaz için tek bir evrensel spektrofotometrik protokol yoktur. Jiamphun ve Chaiyana (2022), hyalüronidaz ve hyalüronik asit sisteminde reaksiyon sonrasında asidik bovin serum albümini kullanmış ve absorbansı 600 nm'de değerlendirmiştir. Tawfeek ve diğerleri (2023) ise farklı bir kolorimetrik yaklaşım kullanmış ve yine 600 nm'de ölçüm yapmıştır. Her iki çalışma aynı biyokimyasal hedefi değerlendirse de tampon, reaksiyon adımları ve pozitif kontrol seçimleri farklıdır. Yöntem koşullarının çalışmalar arasında farklılık gösterebilmesi nedeniyle elde edilen inhibisyon değerleri doğrudan karşılaştırılırken dikkatli olunmalıdır.

Bu testte de yorum sınırı korunmalıdır. Hiyalüronidaz inhibisyonu, insan cildinde hyalüronik asit miktarının arttığını veya cilt hidrasyonunun klinik olarak yükseldiğini doğrudan göstermez. Sonuç, yalnızca seçilen hücre dışı sistemde hyalüronidaz aktivitesinin baskılanma derecesini ifade eder.

6. SONUÇLARIN HESAPLANMASI, YORUMLANMASI VE METODOLOJİK SORUNLAR

6.1. Tekrar, veri sunumu ve doz-yanıt



Şekil 1. Kozmetik aktiflerin basamaklı hücre dışı biyokimyasal değerlendirme yaklaşımı.

Şekil 1, kozmetik bileşenlerin enzimatik hedef üzerindeki potansiyel etkilerini belirlemek amacıyla kullanılan aşamalı bir analiz sürecini şematik olarak özetlemektedir. Şekil 1'deki aşamalı akış, her basamağın kendisinden sonra gelen basamağın geçerliliğini belirlediği bir sıralamaya dayandığı için şemanın bütünlüğü, tek tek basamakların ne kadar titiz kurulduğuna bağlıdır. Spektrofotometrik yöntemlerin bu akış içinde bu kadar sık başvurulan bir araç olmasının nedeni, yüksek örnek kapasitesi ve düşük maliyetle hızlı sonuç vermeleridir (Espinosa-Leal ve García-Lara, 2019; Ratz-Łyko, Arct ve Pytkowska, 2011; Sahu ve diğerleri, 2013). Ancak bu pratiklik, yöntemin uygulanış kolaylığı ile deneysel geçerliliğin aynı şey olduğu izlenimini doğurabilir: in vitro antioksidan testlerinin tekrarlanabilirliği sınırlıdır, her testin kendine özgü avantaj ve sınırlılıkları bulunur ve yalnızca az sayıda, çoğu kez yeterince doğrulanmamış testin kullanıldığı çalışmalarda bu sınırlılıklar sonuçları yanlış yönde etkileyebilir (Buenger ve diğerleri, 2006; Imamović ve diğerleri, 2021; Ratz-Łyko, Arct ve Pytkowska, 2011; Shahidi ve Samarasinghe, 2025). Bir yöntemin kolay uygulanması, deney tasarımının gevşek kurulabileceği anlamına gelmez. Teknik tekrarlar pipetleme ve ölçüm değişkenliğini değerlendirmeye yardımcı olurken bağımsız deney tekrarları sonuçların yeniden üretilebilirliği açısından daha değerlidir. Güncel uygulama çalışmalarında enzim testlerinin çoğu en az üç tekrar üzerinden

raporlanmıştır (Jiamphun ve Chaiyana, 2022; Tawfeek ve diğerleri, 2023). Sonuçların ortalama ve standart sapma gibi dağılım ölçütleriyle verilmesi, tek bir absorbans değerinin raporlanmasına göre daha anlamlıdır.

IC_{50} hesaplanacaksa konsantrasyon aralığı hem düşük hem yüksek inhibisyon düzeylerini kapsayacak biçimde seçilmelidir (Sebaugh, 2010). Sadece %40 ile %60 arasına çok uzak tek veya iki noktayla IC_{50} hesaplamak güvenilir değildir. Doz-yanıt eğrisi için kullanılan matematiksel model ve yazılımın belirtilmesi de yeniden üretilebilirliği artırır.

6.2. Numune interferansı ve çözücü etkisi

Doğal ekstraktların rengi, bulanıklığı, çökelme eğilimi ve kullanılan çözücünün enzim veya radikal sistemine etkisi sonuçların doğruluğunu bozabilir (Imamović ve diğerleri, 2021). Bu nedenle çözünürlük sınırı aşılmamalı, çözücü kontrolü kullanılmalı ve numune blankı gereken testlerde arka plan absorbansı düzeltilmelidir (Ivković ve diğerleri, 2026; Lankatillake ve diğerleri, 2021). Özellikle koyu renkli ekstraktlarda yalnız ham absorbans üzerinden inhibisyon hesaplamak yanlış sonuç üretebilir (Lankatillake ve diğerleri, 2021).

6.3. Protokol heterojenliği ve çalışmalar arası karşılaştırma

Vinardell, Maddaleno ve Mitjans (2024) , anti-kollajenaz, anti-elastaz ve anti-hiyalüronidaz testlerinde enzim kaynağı ve konsantrasyonu, substrat, inkübasyon, sıcaklık, ölçüm koşulları ve raporlama ayrıntılarının çalışmalar arasında önemli farklılıklar gösterdiğini saptamıştır. Aynı durum Folin-Ciocalteu ve antioksidan madde analizlerinde de görülmektedir. Raposo, Borja ve Gutiérrez-González (2024), reaktif oranları ve deneysel koşullardaki geniş değişkenliğin standardizasyon ve validasyon gereksinimini artırdığını bildirmiştir. Literatürde standart

kriterlerin eksikliği, sonuçların laboratuvarlar arası tekrarlanabilirliğini ve karşılaştırılabilirliğini ciddi ölçüde sınırlamaktadır (Halboup ve Alkubati, 2025; Kukić-Marković, 2023). Bu nedenle farklı makalelerdeki sayısal sonuçlar, yalnız test adı aynı olduğu için doğrudan karşılaştırılmamalıdır.

6.4. Hücre dışı sonuçlardan yapılabilecek ve yapılamayacak çıkarımlar

Hücre dışı testler, yalnızca moleküler düzeydeki spesifik bir etkileşimin varlığına dair mekanistik kanıt sağlar; ancak bu veriler hiçbir suretle biyolojik sistemlerin karmaşıklığını yansıtan klinik bir etkinlik verisinin yerini tutamaz. Tablo2 'de, kozmetik araştırmalarda yaygın olarak kullanılan bu hücre dışı enzim inhibisyon testlerinin klinik karşılıkları ve yorumlama sınırları özetlenmiştir.

Tablo 2. Kozmetik araştırmalarda yaygın olarak kullanılan bu hücre dışı enzim inhibisyon testlerinin klinik karşılıkları ve yorumlamada sınırlar

Test sonucu	Bilimsel olarak söylenebilir	Tek başına söylenemez
DPPH/ABTS aktivitesi	Seçilen koşullarda radikal giderme aktivitesi vardır.	İnsan cildinde oksidatif stresi azalttığı kanıtlanmıştır.
FRAP aktivitesi	Seçilen koşullarda ferrik iyonu indirgeme kapasitesi vardır.	Tüm biyolojik antioksidan sistemleri güçlendirir.
Tirozinaz inhibisyonu	Kullanılan tirozinaz sistemini inhibe eder.	İnsan cildinde pigmentasyonu klinik olarak azaltır.
Kollajenaz inhibisyonu	Kullanılan kollajenazın aktivitesini baskılar.	Kollajen sentezini artırır veya kırışıklığı azaltır.
Elastaz inhibisyonu	Kullanılan elastazın aktivitesini baskılar.	Cilt elastikiyetini klinik olarak artırır.
Hiyalüronidaz inhibisyonu	Kullanılan hiyalüronidaz sistemini inhibe eder.	Cilt hidrasyonunu klinik olarak artırır.

7. KOZMETİK BİYOKİMYA ANALİZ PANELİNİN OLUŞTURULMASI

Yeni bir doğal kozmetik aktif üzerinde çalışmaya başlanırken tüm testleri aynı anda kurmak yerine basamaklı bir yaklaşım daha rasyoneldir. İlk aşamada ekstraktın çözünürlüğü ve spektrofotometrik davranışı kontrol edilir. Ardından Folin-Ciocalteu ve uygun flavonoid kolorimetrisiyle temel fitokimyasal tarama yapılabilir. İkinci aşamada DPPH, ABTS ve FRAP kullanılarak farklı antioksidan özellikler değerlendirilir. Üçüncü aşamada araştırma sorusuna göre tirozinaz, kollajenaz, elastaz veya hiyalüronidaz testlerinden biri ya da birkaçı eklenir. Tawfeek ve diğerleri (2023) ve Wichayapreechar, Charoenjittichai, Prasansuklab, Vinardell ve Rungseevijitprapa (2024), doğal ekstraktların antioksidan ve kozmetik enzim testleriyle birlikte incelendiği güncel örnekler sunmaktadır.

Başlangıç laboratuvarı açısından en pratik sıra TPC, DPPH, ABTS ve FRAP ile temel spektrofotometrik yeterliliği geliştirmek; ardından tirozinaz gibi görece kolay bir enzim sistemiyle inhibisyon deneylerine geçmek; daha sonra kollajenaz, elastaz ve hiyalüronidaz testlerini eklemektir. Bu sıralama zorunlu bir standart değildir, ancak pipetleme, blank oluşturma, kalibrasyon, inhibitör hesabı ve IC_{50} yorumlama becerilerinin kademeli olarak gelişmesini sağlar.

8. SONUÇ

Hücre kültürü ve hayvan deneyi gerektirmeyen spektrofotometrik ve enzim temelli yöntemler, kozmetik aktif araştırmalarında erişilebilir bir biyokimyasal başlangıç platformu sağlar. Folin-Ciocalteu ve flavonoid kolorimetrileri numunenin kimyasal profiline ilişkin ön bilgi verirken DPPH, ABTS ve FRAP farklı redoks özelliklerini yansıtır. Tirozinaz, kollajenaz, elastaz ve hiyalüronidaz inhibisyon testleri ise pigmentasyon ve

ekstrasellüler matriksle ilişkili seçilmiş enzim hedeflerini değerlendirmeye olanak verir.

Bu testlerin en önemli avantajı düşük altyapıyla uygulanabilmeleri, en önemli sınırlılığı ise hücre dışı sonuçların doğrudan klinik kozmetik etkiye eşit olmamasıdır. Güvenilir sonuç için uygun blank ve kontrollerin kullanılması, numune interferansının düzeltilmesi, doz-yanıt ilişkisinin gösterilmesi ve protokol ayrıntılarının eksiksiz raporlanması gerekir. Güncel literatür, özellikle anti-aging enzim testlerinde standardizasyon ihtiyacının devam ettiğini göstermektedir (Vinardell, Maddaleno ve Mitjans, 2024). Bu nedenle basit analizler, doğru sınırlar içinde yorumlandığında hem araştırmacı eğitimi hem de ileri kozmetik araştırmalarına aday seçimi açısından güçlü bir başlangıç aracıdır.

KAYNAKÇA

Amorati, R. ve Valgimigli, L. (2014). Advantages and limitations of common testing methods for antioxidants. *Free Radical Research*, *49*(5), 633-649. doi:10.3109/10715762.2014.996146

Baber, M. A., Crist, C. M., Devolve, N. L. ve Patrone, J. D. (2023). Tyrosinase Inhibitors: A Perspective. *Molecules*, *28*(15), 5762. doi:10.3390/molecules28155762

Benzie, I. F. F. ve Strain, J. (1996). The Ferric Reducing Ability of Plasma (FRAP) as a Measure of "Antioxidant Power": The FRAP Assay. *Analytical Biochemistry*, *239*(1), 70-76. doi:10.1006/abio.1996.0292

Brand-Williams, W., Cuvelier, M. ve Berset, C. (1995). Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *LWT*, *28*(1), 25-30. doi:10.1016/s0023-6438(95)80008-5

Buenger, J., Ackermann, H., Jentzsch, A. M., Mehling, A., Pfitzner, I., Reiffen, K.-A., … Wollenweber, U. (2006). An interlaboratory comparison of methods used to assess antioxidant potentials1. *International Journal of Cosmetic Science*, *28*(2), 135-146. doi:10.1111/j.1467-2494.2006.00311.x

Espinosa-Leal, C. A. ve García-Lara, S. (2019). Current Methods for the Discovery of New Active Ingredients from Natural Products for Cosmeceutical Applications. *Planta Medica*, *85*(7), 535-551. doi:10.1055/a-0857-6633

Feng, C., Chen, X., Yin, X., Jiang, Y. ve Zhao, C. (2024). Matrix Metalloproteinases on Skin Photoaging. *Journal of Cosmetic Dermatology*, *23*(12), 3847-3862. doi:10.1111/jocd.16558

Günbatan, T., Salihoğlu, E. M., Yardım-Akaydin, S., Akaydın, G. ve Gürbüz, İ. (2023). Malva neglecta Wallr. Bitkisinin

Kimotripsin, Üreaz İnhibe Edici ve Antioksidan Aktivitesi. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi*, *13*(2), 459-468. doi:10.31020/mutftd.1266561

Halboup, A. ve Alkubati, S. A. (2025). Protocols for Antioxidant Testing: A Mini Review of Common Assays and Approaches. *AUIQ complementary biological system.*, *2*(3), 71-80. doi:10.70176/3007-973x.1048

Imamović, B., Ivazović, I., Alispahić, A., Bečić, E., Dedić, M. ve Dacić, A. (2021). Assessment of the Suitability of Methods for Testing the Antioxidant Activity of Anti-Aging Creams. *Applied Sciences*, *11*(4), 1358. doi:10.3390/app11041358

Ivković, Đ., Todorović, P., Beloica, J., Avramović, N., Lavadinović, I., Obradović, S. ve Ristivojević, P. M. (2026). From Urban Forest Pruning to Cosmetics: Bioactive Potential of Twig Extracts from Selected Woody Species. *Forests*, *17*(4), 449. doi:10.3390/f17040449

Jiamphun, S. ve Chaiyana, W. (2022). Enhanced Antioxidant, Hyaluronidase, and Collagenase Inhibitory Activities of Glutinous Rice Husk Extract by Aqueous Enzymatic Extraction. *Molecules*, *27*(10), 3317. doi:10.3390/molecules27103317

Knez, E., Kadac-Czapska, K. ve Grembecka, M. (2025). Evaluation of Spectrophotometric Methods for Assessing Antioxidant Potential in Plant Food Samples—A Critical Approach. *Applied Sciences*, *15*(11), 5925. doi:10.3390/app15115925

Kukić-Marković, J. (2023). Methods for the determination of antioxidant activity of plant extracts in vitro. *Arhiv za farmaciju, 73*(4), 318-335. doi:10.5937/arhfarm73-38573

Lankatillake, C., Luo, S., Flavel, M., Lenon, G. B., Gill, H., Huynh, T. ve Dias, D. A. (2021). Screening natural product extracts for potential enzyme inhibitors: protocols, and the standardisation of the usage of blanks in α-amylase, α-glucosidase and lipase assays. *Plant Methods, 17*(1), 3. doi:10.1186/s13007-020-00702-5

Munteanu, I. G. ve Apetrei, C. (2021). Analytical Methods Used in Determining Antioxidant Activity: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(7), 3380. doi:10.3390/ijms22073380

Nicolescu, A., Bunea, C. I. ve Mocan, A. (2025). Total flavonoid content revised: An overview of past, present, and future determinations in phytochemical analysis. *Analytical Biochemistry*, *700*, 115794. doi:10.1016/j.ab.2025.115794

Papaefthimiou, M., Kontou, P. I., Bagos, P. G. ve Braliou, G. G. (2024). Integration of Antioxidant Activity Assays Data of Stevia Leaf Extracts: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antioxidants*, *13*(6), 692. doi:10.3390/antiox13060692

Raposo, F., Borja, R. ve Gutiérrez-González, J. A. (2024). A comprehensive and critical review of the unstandardized Folin-Ciocalteu assay to determine the total content of polyphenols: The conundrum of the experimental factors and method validation. *Talanta*, *272*, 125771. doi:10.1016/j.talanta.2024.125771

Ratz-Łyko, A., Arct, J. ve Pytkowska, K. (2011). Methods for evaluation of cosmetic antioxidant capacity. *Skin*

Research and Technology, *18*(4), 421-430. doi:10.1111/j.1600-0846.2011.00588.x

Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A. R., Pannala, A. S., Yang, M. H. ve Rice-Evans, C. (1999). Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radical Biology and Medicine*, *26*, 1231-1237. doi:10.1016/s0891-5849(98)00315-3

Roulier, B., Pérès, B. ve Haudecoeur, R. (2020). Advances in the Design of Genuine Human Tyrosinase Inhibitors for Targeting Melanogenesis and Related Pigmentations. *Journal of Medicinal Chemistry*, *63*(22), 13428-13443. doi:10.1021/acs.jmedchem.0c00994

Sahu, R. K., Matlam, M., Deshmukh, V., Dwivedi, J., Jha, A. ve Roy, A. (2013). In vitro techniques to assess the proficiency of skin care cosmetic formulations. *Pharmacognosy Reviews/Bioinformatics Trends/Pharmacognosy review*, *7*(14), 97. doi:10.4103/0973-7847.120507

Sari, K. R. P., Ikawati, Z., Danarti, R. ve Hertiani, T. (2023). Micro-titer plate assay for measurement of total phenolic and total flavonoid contents in medicinal plant extracts. *Arabian Journal of Chemistry*, *16*(9), 105003. doi:10.1016/j.arabjc.2023.105003

Sebaugh, J. L. (2010). Guidelines for accurate EC50/IC50 estimation. *Pharmaceutical Statistics*, *10*(2), 128-134. doi:10.1002/pst.426

Shahidi, F. ve Samarasinghe, H. G. A. S. (2025). How to assess antioxidant activity? Advances, limitations, and applications of in vitro, in vivo, and ex vivo approaches. *Europe PMC (PubMed Central)*, *7*(1), 50. doi:10.1186/s43014-025-00326-z

Shin, S. H., Lee, Y. H., Rho, N. ve Park, K. Y. (2023). Skin aging from mechanisms to interventions: focusing on dermal aging. *Frontiers in Physiology*, *14*, 1195272. doi:10.3389/fphys.2023.1195272

Shraim, A., Ahmed, T., Rahman, M. M. ve Hijji, Y. M. (2021). Determination of total flavonoid content by aluminum chloride assay: A critical evaluation. *LWT*, *150*, 111932. doi:10.1016/j.lwt.2021.111932

Singleton, V. L., Orthofer, R. ve Lamuela-Raventós, R. M. (1999). [14] Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of folin-ciocalteu reagent. *Methods in enzymology on CD-ROM/Methods in enzymology* içinde (ss. 152-178). Academic Press. doi:10.1016/s0076-6879(99)99017-1

Tawfeek, N., Fikry, E., Mahdi, I., Ochieng, M. A., Bakrim, W. B., Taarji, N., … Sobeh, M. (2023). Cupressus arizonica Greene: Phytochemical Profile and Cosmeceutical and Dermatological Properties of Its Leaf Extracts. *Molecules*, *28*(3), 1036. doi:10.3390/molecules28031036

Thring, T. S., Hili, P. ve Naughton, D. P. (2009). Anti-collagenase, anti-elastase and anti-oxidant activities of extracts from 21 plants. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, *9*(1), 27. doi:10.1186/1472-6882-9-27

Tung, X. Y., Yip, J. Q. ve Gew, L. T. (2023). Searching for Natural Plants with Antimelanogenesis and Antityrosinase Properties for Cosmeceutical or Nutricosmetics Applications: A Systematic Review. *ACS Omega*, *8*(37), 33115-33201. doi:10.1021/acsomega.3c02994

Vinardell, M. P., Maddaleno, A. S. ve Mitjans, M. (2024). Harmonizing In Vitro Techniques for Anti-Aging Cosmetic Ingredient Assessment: A Comprehensive Review. *Cosmetics*, *11*(5), 170. doi:10.3390/cosmetics11050170

Wichayapreechar, P., Charoenjittichai, R., Prasansuklab, A., Vinardell, M. P. ve Rungseevijitprapa, W. (2024). Exploring the In Vitro Antioxidant, Anti-Aging, and Cytotoxic Properties of Kaempferia galanga Linn. Rhizome Extracts for Cosmeceutical Formulations. *Cosmetics*, *11*(3), 97. doi:10.3390/cosmetics11030097

Wong, P. L., Khan, A. A. Z., Zubaidi, S. N., Aziz, H., Kamal, N., Bunawan, H., … Baharum, S. N. (2026). Unlocking the Potential of Phyllanthus Species From Traditional Knowledge to Clinical Trials: An Updated Review of Metabolomics Approach in Diabetes Intervention. *Phytotherapy Research*, *40*(3), 1017-1059. doi:10.1002/ptr.70153

Xu, B., Qin, D., Yu, C., Chen, H., Zhao, Y., Zhang, B., … Chen, M. (2024). Advances in Research on the Activity Evaluation, Mechanism and Structure-Activity Relationships of Natural Antioxidant Peptides. *Antioxidants*, *13*(4), 479. doi:10.3390/antiox13040479

METAL KATALİZLİ SİKLİK KARBONAT OLUŞUMU

Emine Özge KARACA[1]

Nevin GÜRBÜZ[2]

İsmail ÖZDEMİR[3]

1. GİRİŞ

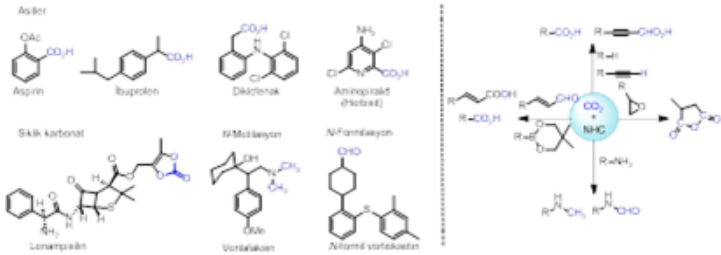
Karbondioksit, büyük ölçüde fosil yakıtların yakılması gibi insan faaliyetleri yoluyla atmosfere salınan önemli bir sera gazıdır. Bu nedenle, ekonomik açıdan sürdürülebilir kalkınma için CO_2 emisyonlarını kontrol etme, karbon yakalama ve kullanım teknolojileri geliştirme konusunda hala çok araştırmalara ihtiyaç vardır (Rahman vd., 2017; Kätelhön vd., 2019). CO_2 yenilenebilir, yanıcı olmayan, toksik olmayan ve ucuz olduğundan, oldukça faydalı ürünlerin sentezi için ilgi çekici bir C1 tepkime kaynağı olarak kullanılır (Sakakura vd., 2007). Bu bağlamda, yenilenebilir ve sürdürülebilir CO_2'nin seçici dönüşümü, termodinamik kararlılığı ve kinetik eylemsizliği nedeniyle son derece zordur. Bu sınırlamalara ve zorluklara rağmen, son on yılda, karboksilik asitler, esterler, karbonatlar, aminler, amitler, alkoller ve karbamatlar gibi katma değeri yüksek organik bileşikler için CO_2'nin verimli bir şekilde kullanılması için yeni sentetik yollar geliştirilmiştir (Şekil 1). [Fiorani vd., 2015; Yu vd., 2015; Song vd., 2017; Cherubini-Celli

[1] Doç. Dr., İnönü Üniversitesi, Kataliz Araştırma ve Uygulama Merkezi, ORCID: 0000-0003-2094-9742.

[2] Prof. Dr., İnönü Üniversitesi, Kataliz Araştırma ve Uygulama Merkezi, ORCID: 0000-0003-3201-3597.

[3] Prof. Dr., İnönü Üniversitesi Kataliz Araştırma ve Uygulama Merkezi, ORCID: 0000-0001-6325-021.

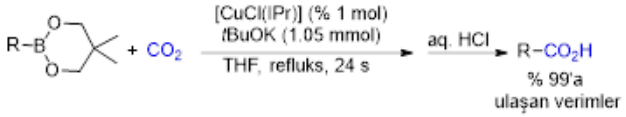
vd., 2018; Tortajada vd., 2018; Dabral vd., 2019; Monfared vd., 2019; Lan vd., 2016; Liu vd., 2015; Li vd., 2017).



Şekil 1. Kimyasal ve ilaç üretiminde yenilenebilir ve sürdürülebilir bir hammadde olarak CO_2'nin kullanımı.

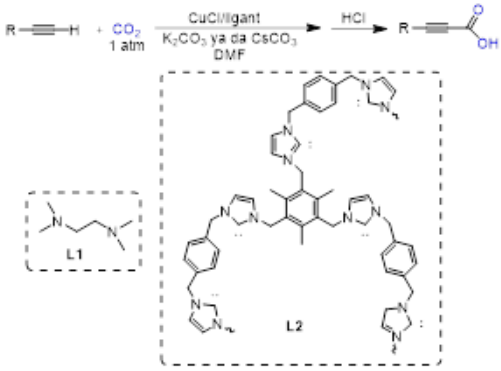
CO_2 kullanımı için birçok farklı yaklaşım olsa da; doğrudan kullanım veya kimyasal ve biyolojik yöntemlerle dönüşüm önem taşımaktadır (Kiatkittıpong vd., 2020). Bu yaklaşımlardan biri olan CO_2'nin katma değeri yüksek ürünlere dönüşümü (halkalı karbonat, polikarbonat, poliester vd), CO_2 emisyonundan kaçınılması nedeniyle araştırmacılardan büyük ilgi görmüştür (Shaikh vd., 2018; Alves vd., 2017; Kılıç vd., 2018). Ayrıca, CO_2'nin değerli kimyasallara dönüştürülmesi, atmosferdeki bu sera gazının konsantrasyonunu azaltmak için umut verici ve sürdürülebilir bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir. CO_2 ve farklı epoksitler arasındaki %100 atom kullanımı ile etkileşmesi, CO_2'nin kimyasal kullanımı için en önemli yollardan biri kabul edilmektedir.

2008 yılında, Ohishi grubu, karboksilik asit türevlerini yüksek verimlerle elde etmek için CO_2 ile aril ve alkenilboronik esterlerin karboksilasyonunda, Cu-NHC [Cu(Cl)(IPr)] kompleksinin aktif katalizör olduğu bulmuştur (Şema 1) (Ohishi vd., 2008).



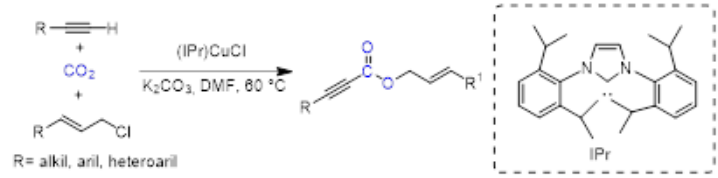
Şema 1. CO_2 ile arilboronik esterlerin NHC-Cu katalizli karboksilasyonu.

2010 yılında Yu ve ekibi (Yu vd., 2010), CO_2 ile terminal alkinlerin karboksilasyonu için CuCl-TMEDA (tetrametiletilendiamin) ve CuCl-poli-NHC katalitik sistemini kullanmışlardır (Şema 2).



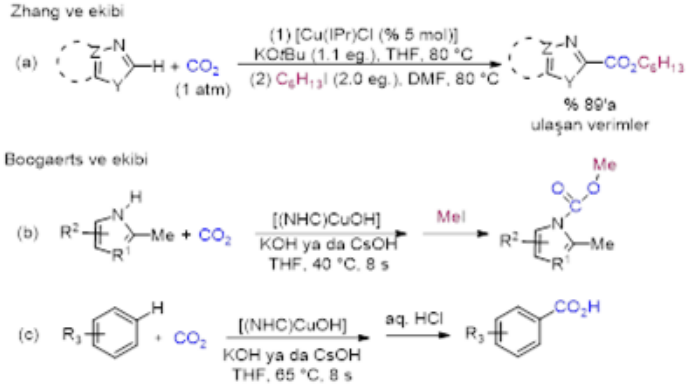
Şema 2. CuCl-poli-NHC kullanılarak elektron eksikliği olan terminal alkinlerin katalitik karboksilasyonu.

Eş zamanlı olarak, Zhang ve ekibi, NHC bakır(I) kompleksi [(IPr)-CuCl] varlığında terminal alkinler, alkil halojenür ve karbondioksitin karboksilatif eşleşmesini birlikte geliştirerek yüksek verimlerde çeşitli alilik 2-alkinoatlar elde ettiler (Şema 3) (Zhang vd., 2010).



Şema 3. [(IPr)CuCl] katalizli terminal alkinler, alkil klorürler ve CO_2'nin karboksilatif eşleşme reaksiyonu.

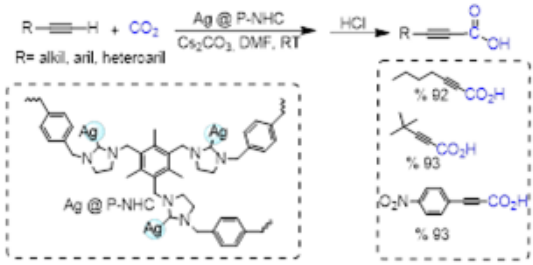
Aynı yıl, Zhang ve çalışma arkadaşları, katalizör olarak [Cu(IPr)Cl] bileşiğini kullanarak, C-H bağı aktivasyonu yoluyla 5-aril benzoksazol türevlerinin CO_2 karboksilasyonu için benzer bir yöntem sundular ve böylece heterosiklik karboksilik esterler elde edildi (Şema 5a) (Zhang vd., 2010). Aynı zamanlarda, Boogaerts ve çalışma arkadaşları da N-H ve C-H (hetero)arenlerin regioselektif karboksilasyonu için NHC-bakır(I)hidroksit komplekslerini, [Cu(IPr)OH], kullanmıştır (Şema 4b,c) (Boogaerts vd., 2010).



Şema 4. (a) (Hetero)arenlerin [(IPr)CuCl] ile karboksilasyonu. (b) Heterosikllerin [(IPr)CuOH] ile karboksilasyonu. (c) Arenlerin (IPr)CuOH] ile karboksilasyonu.

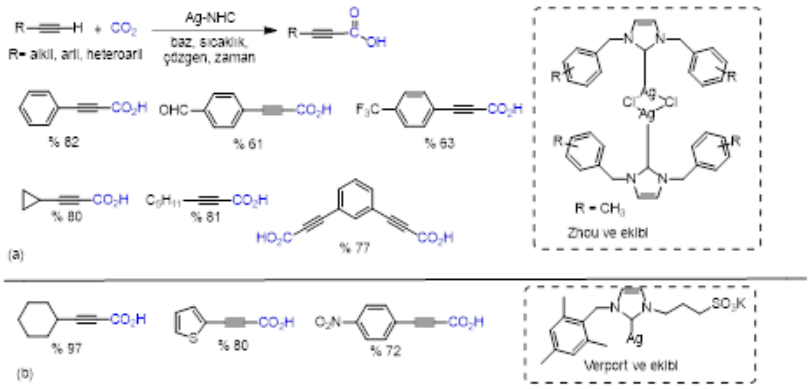
2012 yılında, Yu ve çalışma arkadaşları (Yu vd., 2012) ilk kez, terminal alkinlerin CO_2 ile karboksilasyonu için poli-NHC

destekli gümüş nanopartikül (poli-NHC-Ag) katalitik sistemini kullanmıştır (Şema 5). Önceki çalışmalarına kıyasla (Yu vd., 2010), poli-NHC-Ag, düşük katalizör yüklemelerinde (0,3 mol% Ag) bile hem elektron veren hem de elektron çeken aril koordineli terminal alkinlerle daha iyi sonuçlar vermiştir.



Şema 5. Poli-NHC-Ag kullanılarak terminal alkinlerin CO_2 ile karboksilasyonu.

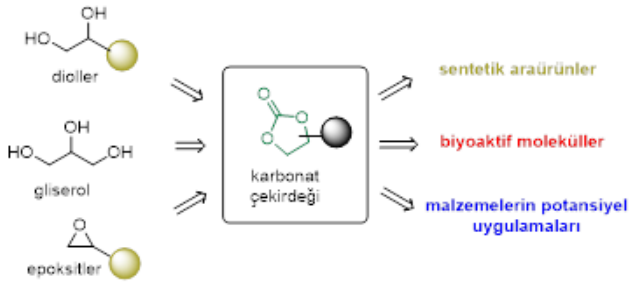
2016 yılında, Li ve çalışma arkadaşları terminal alkinlerin CO_2 ile karboksilasyonu için Ag(I)-NHC kompleksi kullanarak daha ılımlı koşullar altında orta ila iyi verimlerle karşılık gelen ürünleri elde etmişlerdir. (Şema 6a) (Li vd., 2016). Daha sonra, Yuan ve çalışma arkadaşları Ag2O'yu doğrudan Ag kaynağı ve NHC'leri ligandlar olarak kullanan oldukça aktif in-situ katalitik sistemler geliştirmişlerdir (Yuan vd., 2017). Optimize edilmiş koşullar ve aktif katalitik sistem (NHC/Ag) varlığında, çeşitli aril ve alifatik terminal alkinler, mükemmel verimlerle karşılık gelen karboksilik asitlere dönüştürülmüştür (Şema 6b).



Şema 6. (a) Ag-NHC kullanılarak CO2 ile terminal alkinlerin karboksilasyonu

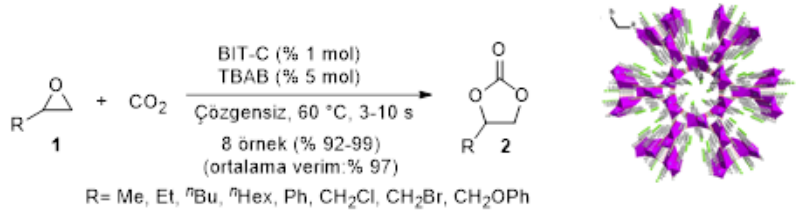
Hetero halkalı yapılar ile CO_2'nin katalitik eşleşmesi 35 yıldır ilgi çekmektedir (Ittel vd., 2000; Britovsek vd., 1999; Seçkin vd., 2003). Bu konu ile ilgili yayınların çoğunluğu epoksitler ile CO_2'nin reaksiyonu sonucu polikarbonat ve/veya halkalı karbonatların oluşmasıyla ilgilidir (Kılıc vd., 2014a-b-c-2018; Sogukomerogulları vd., 2018). 1958 yılında ticarileştiği bilinen ve karbon monoksit veya oldukça zehirli bir gaz olan fosgen alternatif olarak CO_2'den sentezlenen halkalı karbonatlar temizlikte, kozmetikte ve kişisel bakım malzemelerinde aprotik çözücü olarak, lityum pillerinde elektrolit olarak, ecza ve zirai ilaç üretiminde ara ürün olarak, endüstriyel önemi olan kimyasalların ve polikarbonatların sentezi gibi birçok alanda kullanılmaktadır (Ulusoy vd., 2009; Sakakura ve Kohno, 2009; Shaikh ve Sivaram, 1996; Stamp vd., 2001). Bu nedenle bu tür bileşiklerin yüksek verimlerle ve ılımlı tepkime koşullarında sentezi önem arz etmektedir. Özellikle beş üyeli organik halkalı karbonatlar, bir dizi reaksiyonda önemli sentetik ara maddelerdir (Ricapito vd., 2016; Guo vd., 2018). İki oksijen atomuyla çevrili bir karbonil grubu içermeleriyle karakterize edilirler ve doğrusal veya halkalı olabilirler. Beş üyeli halkalı karbonatlar, CO_2'nin

dioller ve epoksitlerle kombinasyonu (Schäffner vd., 2010; Gérardy vd., 2019; Marciniak vd., 2020; Pescarmona, 2021) veya gliserolün gliserol karbonat ve türevlerine dönüştürülmesiyle elde edilebilir (Şekil 2).



Şekil 2. Beş üyeli halkalı karbonatların kullanım alanları

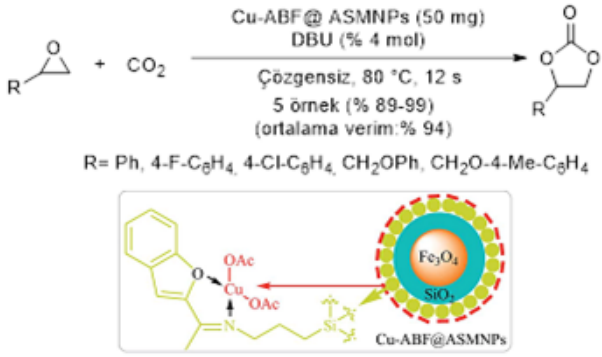
2015 yılında Zou ve ekibi yaptıkları çalışmada, atmosferik CO_2'nin siklik karbonatlara kimyasal fiksasyonu için bakır içeren koordinasyon polimeri ((CuL)n, L = (Z)-2-(5-klorin-2-hidroksi benzilidenamino) asetik asit, yani BIT-C))'ni kullanmışlardır (Şema 7) (Zou vd., 2015).



Şema 7. BIT-C'nin 3 boyutlu kristal yapı görüntüsü ve BIT-C/TBAB katalitik sistemi kullanılarak çözgensiz koşullarda atmosferik CO_2'nin epoksitlerle fiksasyonu.

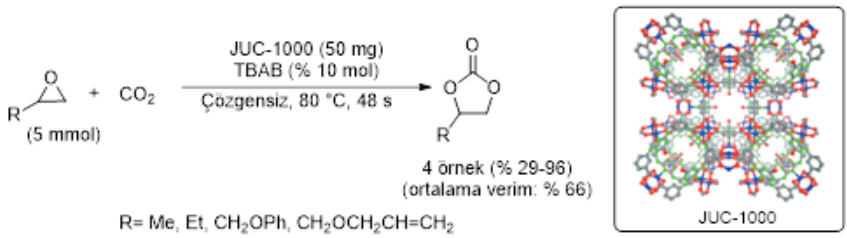
Son yıllarda, bakır bazlı amino grubu içeren silika kaplı manyetik nanopartiküllerin (Cu-ABF@ASMNPs'ler); epoksitlerin, CO_2 ile halojenür içermeyen koşullar altında etkileştirilmesindeki katalitik aktivitesi Sharma ve ekibi tarafından incelenmiştir (Sharma vd, 2018). Çalışmada 80 ºC'de

50 mg katalizör (5 mmol epoksit için) ve baz olarak DBU kullanımının en iyi verimi sağladığı bulunmuştur (Şema 8).



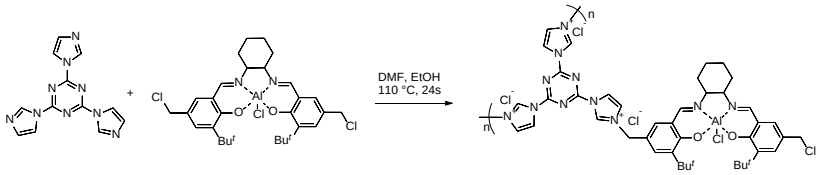
Şema 8. Sharma ve arkadaşları tarafından geliştirilen epoksitler ve CO_2'den, (Cu-ABF@ASMNPs) katalizli karbonat sentezi.

Konu ile ilgili yenilikçi bir tasarımda, He grubu tarafından gerçekleştirildi (He vd., 2018). Ekip sentezledikleri mikro gözenekli MOF'u, [Cu24(BDPO)12(H2O)12] X 30DMF X 14H2O (yani JUC-1000), çözücüsüz koşullar altında, TBAB (tetrabütilamonyum bromür) varlığında atmosferik CO_2 ile terminal epoksitlerin sikloadisyonunu gerçekleştirmek için etkili bir katalizör olarak kullanıldı (Şema 9). Sentezlenen katalizör daha önce bildirilenlerle (MOF-505 ve HKUST-1) karşılaştırıldığında, yeni katalizörün çok daha iyi katalitik aktivite gösterdiği bildirildi.



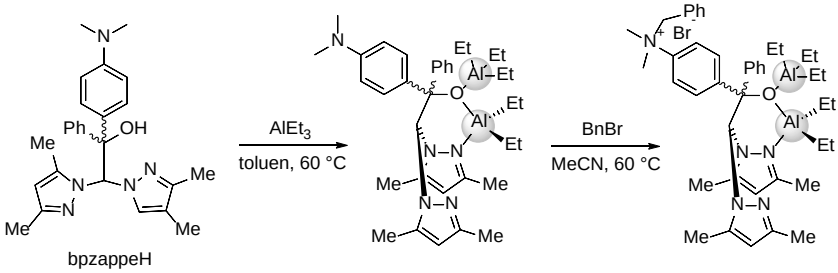
Şema 9. Epoksitler ve CO_2'den, (JUC-1000) katalizli karbonat sentezi.

2016 yılında Liu'nun araştırma ekibi, Salen-Al ve imidazolyum (Al-CPOP) içeren yeni bir katyonik gözenekli organik polimer geliştirdi (Şema 10). Elde edilen polimer, çözücü kullanılmadan ortam basıncında CO_2 ile terminal epoksitlerin sikloadisyonunda fonksiyonel bir katalizör olarak başarıyla kullanıldı (Liu vd., 2016).



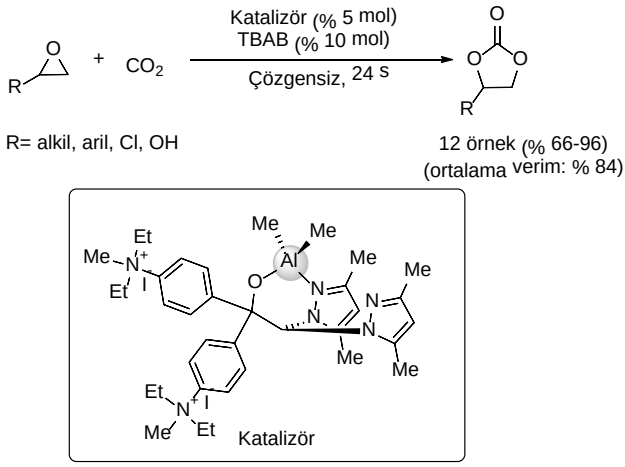
Şema 10. Al-CPOP bileşiğinin sentez yolu.

Daha sonra, Martínez ve ekibi, alüminyum bazlı yeni bir bileşik sentezledi (Şema 11) (Martínez vd., 2017). Kompleks, düşük yüklemelerle (% 0,5-1 mol), Bu4NBr (% 0,5 mol) varlığında bir dizi terminal epoksitin bağlanma tepkimesinde kullanılmıştır. Çözücü içermeyen koşullar altında, 12 örnek için % 62-95 verimle elde edilmiştir.



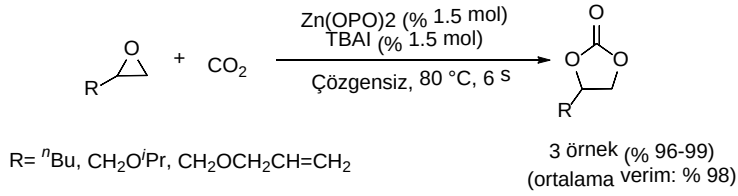
Şema 11. Alüminyum bazlı kompleksin hazırlanması.

Aynı ekibin daha sonra yaptığı başka bir çalışmada, katalizör olarak % 5 mol alüminyum bazlı bir kompleks kullanıldığında, tepkimenin kokatalizör olmadan 35 ºC'de gerçekleştiği ve yüksek verimlerle istenilen ürünlerin elde edildiği belirlenmiştir (Şema 12) (Cruz-Martínez vd., 2018).



Şema 12. Alüminyum bazlı kompleksle epoksitlerin siklokatılma tepkimesi.

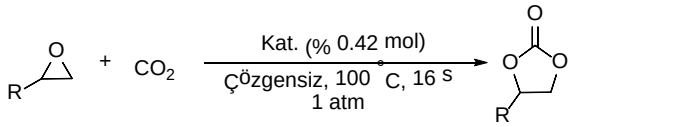
CO_2'nin atmosferik basınçta kimyasal fiksasyonuna yönelik öncü çalışmalardan biri, 2016 yılında Ma ve ekibi tarafından Zn bazlı katalizörler kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Ma vd., 2016). Geri dönüştürülebilir tetraokso-koordineli çinko katalizörü ($Zn(OPO)_2$, HOPO = 1-hidroksi-2-piridon), TBAI (tetrabutilamonyum iyodür) varlığında, bir dizi terminal epoksitin CO_2 ile siklik karbonat sentezinde kullanılarak istenen ürünler yüksek verimlerle elde edilmiştir (Şema 13). Ancak, sterik olarak engellenmiş epoksitlerde, reaksiyonun iyi sonuçlanması için daha yüksek CO_2 basıncına (20-50 atm) ihtiyaç duyulmuştur. Ayrıca çalışmada TBAI yokluğunda hiçbir ürün tespit edilememiştir.



Şema 13. Ma ekibinin sentezlediği siklik karbonatlar.

Han ve ekibinin sentezledi yeni MOF'da Zn katalizli siklik karbonat sentezine başka bir örnek oluşturmaktadır (Han vd.,

2016). Çalışmada sentezlenen yeniden kullanılabilir çift duvarlı kafes MOF, herhangi bir yardımcı katalizör veya çözücünün yokluğunda bir dizi epoksitin'nın atmosferik CO_2 ile birleştirilmesinde yüksek katalitik performans göstermiştir (Şema 14).



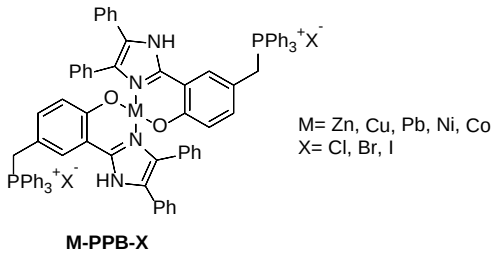
R= Me, Et, CH_2Cl, Ph, CH_2OPh

5 örnek (% 50-99)
(ortalama verim: % 85)

Kat: $[Zn_6(TATAB)_4(DABCO)_3(H_2O)_3 \cdot 12DMF.9H_2O]$
H_3TATAB= 4,4 ,4 -striazin-1,3,5-tril-tri-p-aminobenzoik asit
DABCO= 1,4-diazobisiklo[2.2.2]oktan

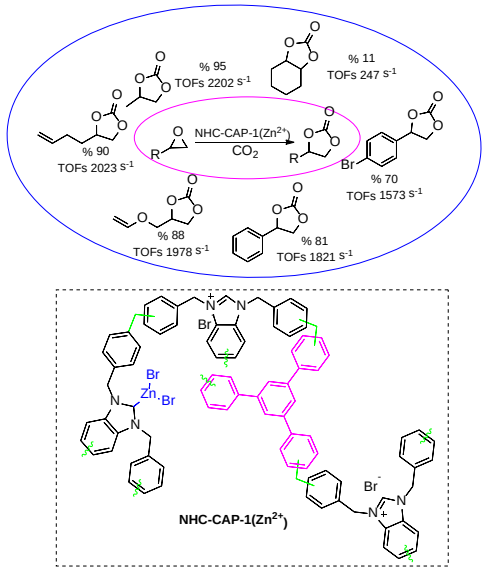
Şema 14. $[Zn_6(TATAB)_4(DABCO)_3(H_2O)_3].12DMF.9H_2O$ katalizörü kullanılarak terminal epoksitlerin CO_2 ile etkileştirilmesi.

Bu kapsamda, 2018 yılında Guo ve grubu, Şekil 3'de gösterilen bir dizi metal kompleksi sentezlemiştir (Peng vd., 2018). Bu komplekslerin katalitik aktivitesi, çözücü içermeyen koşullar altında, ortam basıncında propilen oksit ve CO_2 arasındaki reaksiyonda karşılaştırılmıştır. Sonuçlar, katalitik aktivitenin metal merkezinin türüne büyük ölçüde bağlı olduğunu göstermiştir. Bu tek bileşenli metal kompleksleri için katalitik aktivitenin azalan sırasının şu şekilde olduğu bulundu: Zn-PPBCl > Co-PPBCl ≈ Ni-PPBCl > Pb- PPBCl > Cu-PPBCl. Sonuç olarak, Zn-PPBCl bu dönüşüm için en iyi katalizör olarak seçildi. Optimize edilmiş koşullar altında (% 0,33 mol Zn-PPBCl, 1 atm, 110 ºC, 13-60 saat), tepkime çeşitli terminal epoksitlerle gerçekleştirilerek beklenen karbonatlar iyi verimlerde elde edilmiştir.



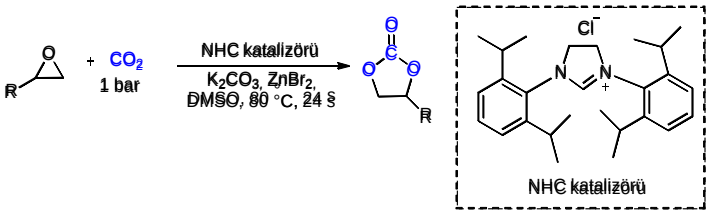
Şekil 3. M-PPB-X'in kimyasal yapısı.

Puthiaraj ve ekibi, 2019 yılında (Puthiaraj vd., 2019), N-heterosiklik karben bazlı moleküllerle sentezlenmiş gözenekli $ZnBr_2$ üretmek için Friedel-Crafts polimerini kullanmıştır. Sentezlenen bileşikler, çeşitli epoksitlerle NHC-CAP-1(Zn^{2+}) katalizli CO_2 siklokatılma tepkimesi gerçekleştirilmiştir. Bu katalizörün 100 ºC sıcaklık ve 2 MPa başınç altında ve 3 saat tepkme süresinde yüksek performans sergilemiştir. Tepkime esnasında özellikle herhangi bir yardımcı katalizör ve çözücüye gerek duyulmadan, propilen karbonat verimi %95'lere ulaşmıştır (Şema 15).



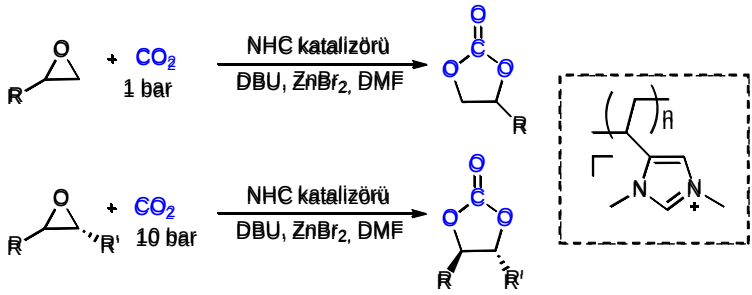
Şema 15. Çeşitli epoksitlerle NHC-CAP-1(Zn^{2+}) katalizli CO_2 siklokatılma ürünleri.

Liu ve çalışma arkadaşları, daha ılımlı koşullar ve CO_2 atmosfer basıncı altında yüksek dönüşümlere ve iyi seçiciliğe sahip siklik karbonatlar elde etmek için NHC/$ZnBr_2$ varlığında terminal epoksitlerle CO_2'nin siklokatılmasına yönelik kullanışlı bir yöntem hazırlamışlardır (Şema 16) (Liu vd., 2012). Ayrıca, aynı NHC katalitik sistemi Kim grubu tarafından araştırıldı ve etanolamin çözeltisi tarafından yakalanan CO_2 gazı kullanılarak siklik karbonatlar sentezlendi (Kim vd., 2014).



Şema 16. NHC/$ZnBr_2$ katalizörü tarafından epoksitlere CO_2'nin sikloadisyonu.

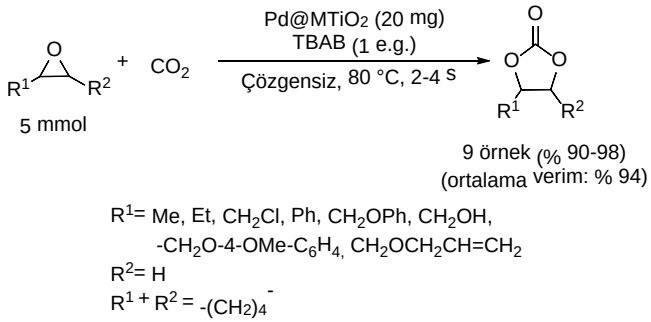
Aynı yıl, Seo ve ekibi, 80°C'de 10 saat boyunca bir baz olarak DBU ve bir çözücü olarak DMF varlığında terminal epoksitlerden ve CO_2'den siklik karbonatların verimli bir şekilde hazırlanması için bir organokatalizör olarak poli(4-vinilimidazolium)s-DBU-ZnBr2'yi kullanmışlardır (Şema 17) (Seo and Chung, 2014).



Şema 17. NHC katalizörlüğünde çeşitli terminal epoksitlerle CO_2'nin siklokatılması.

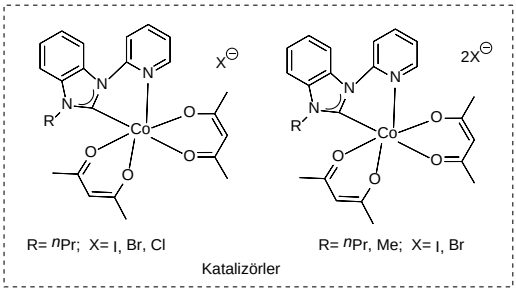
2017 yılında, Khatun ve ekibi, katalizör olarak mezogözenekli TiO_2 destekli paladyum nanopartikülleri

(Pd@MTiO$_2$) kullanarak çeşitli epoksitlerin CO_2 ile verimli bir şekilde etkileştiği belirlenmiştir (Khatun vd., 2017). Bu reaksiyonlar, TBAB kullanılarak gerçekleştirildi ve genellikle yüksek verimlerde karşılık gelen karbonatlar elde edildi (Şema 18). Bu destekli katalizör, etilen glikolde mezogözenekli TiO_2'in $PdCl_2$ ile basit bir şekilde ısıtılmasıyla (170 ºC) kolayca hazırlanmıştır.



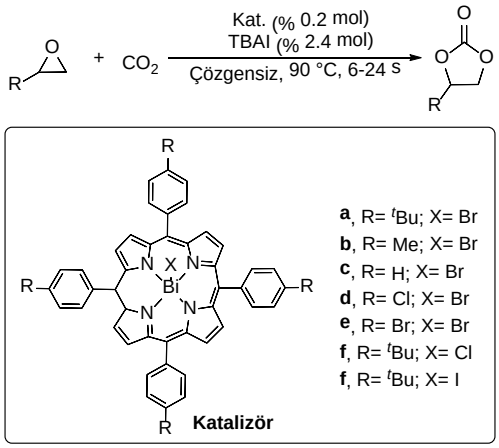
Şema 18. Khatun ve ekibinin çalışması.

Song ve ekibi tarafından 2020 yapılan çalışmada Co-NHC kompleksleri halkalı karbonatların sentezinde katalizör olarak kullanılmıştır (Song vd., 2020). Optimize tepkime koşulları altında (30 °C ve 3 bar CO_2), Şekil 4'de gösterilen, kobalt kompleksleri ve TBAB eşliğinde çalışmalar yapılmıştır. Metil ve etil grupları taşıyan epoksitlerin aktivitelerinin sırasıyla %94 ve %90 olduğu bildirilen çalışmada, klorometil grubu içeren epoksit türevi kullanıldığında %86'lık bir verime ulaşılmıştır. *N*-Bütil ve n-hekzil grupları dahil olmak üzere daha uzun alkil zincirlerine sahip epoksitler, daha kısa alkil zincirlerine sahip olanlara kıyasla daha düşük reaktivite göstermiştir. Alifatik gruplar taşıyan terminal epoksitlerin, aril grupları taşıyanlara kıyasla nispeten daha yüksek reaktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir.



Şekil 4. Siklik karbonat sentezinde kullanılan kobalt katalizörleri.

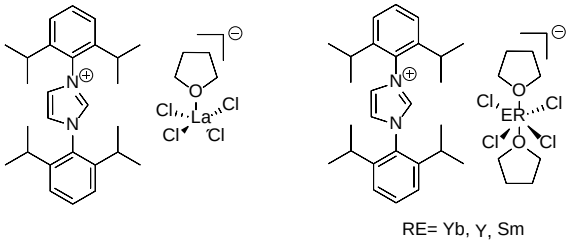
2017 yılında Peng ve ekibi, epoksitlerin çözücüsüz fiksasyonu için bir dizi Bi(III) porfirin kompleks katalizörü sentezlemiştir (Peng vd., 2017). Elde edilen komplekslerin katalitik aktiviteleri, TBAI varlığında çözücüsüz koşullar altında 2-metiloksiranın CO_2 ile tepkimesinde denendi ve çeşitli epoksitlerin, istenen ürünler iyi verimlerle elde edilmiştir (Şema 19). Ancak, bazı epoksitler bu reaksiyon koşulları altında çok düşük aktivite göstermiştir. Sonuçlar, alifatik gruplara sahip substratlar aromatik gruplara sahip olanlardan daha yüksek verimler vermiştir.



Şema 19. Peng'in karbonat sentezi.

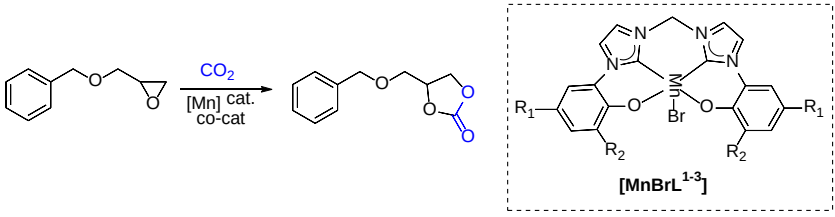
2017 yılında, Zhao ve ekibi, epoksitlere CO_2'nin siklokatılmasına yönelik imidazolyum katyonu taşıyan iyonik

nadir toprak metal (lantan, iterbiyum, itriyum ve samaryum) komplekslerini sentezledi (Zhao vd., 2017). Samaryum kompleksi (Şema 20) düşük katalizör yüklemelerinde (%0,2 mol), çeşitli monosübstitüe epoksitlere % 60-97 verimle siklokatılmasını gerçekleştirdiler. Samaryum kompleksi (%0,2 mol), 90 ºC'de (20 bar CO_2 basıncı) epoksitlerin siklokatılma tepkimesine uygulandığında, yazarlar 12 saatte beklenen karbonatların orta ila iyi verimlerle oluştuğunu (%40-95) gözlemlediler.



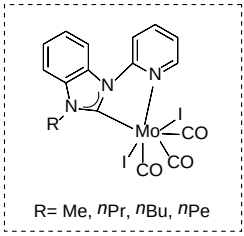
Şema 20. Komplekslerin kimyasal yapısı.

Meloni ve ekibi tarafından 2023 yılında gerçekleştirilen çalışmada (Meloni vd., 2023), Mn(III) kompleksi katalizör olarak kullanılmıştır. Çalışmada çözücü olarak DMF ve 5 atm'lik bir CO_2 basıncı kullanılarak tepkime koşulları belirlenmiştir. Katalizörsüz 100 ºC'de 19 saatte dönüşüm olmazken, PPNBr (bis(trifenilfosfin)iminyum bromür) varlığında TBAB'ye kıyasla daha iyi verim elde edildiği gözlenmiştir (sırasıyla TBAB ve PPNBr ile %44 ve %48). Optimize koşullarda gerçekleştirilen tepkimeler sonucunda herhangi bir yan ürün oluşmadığı gözlenmiştir (Şema 21).



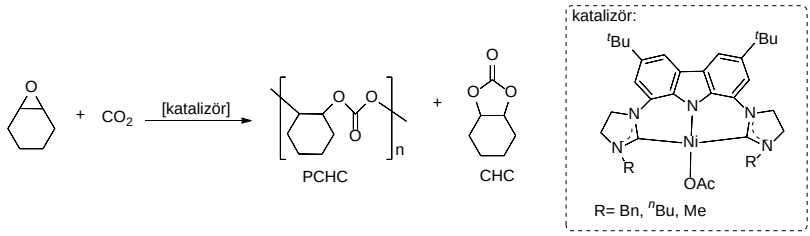
Şema 21. Mn katalizörlüğünde CO_2 siklokatılma reaksiyonu.

Li ve ekibi 2023 yılında (Li vd., 2023), bir dizi sıfır ve iki değerlikli molibden kompleksleri (Şekil 5) sentezleyerek, epoksitlerin CO_2 ile siklokatılma tepkimesinde katalizör olarak kullanmışlardır. Yapılan çalışmalar, iki değerlikli molibden komplekslerinin, sıfır değerlikli NHC molibden komplekslerinden daha yüksek katalitik aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. CO_2 basıncının tepkime üzerindeki etkisinin de incelendiği çalışmada ürün veriminin, CO_2 basıncının artmasıyla belirgin şekilde arttığı belirlenmiştir.



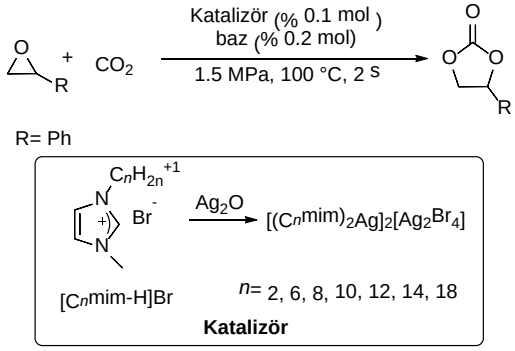
Şekil 5. Siklik karbonat sentezinde kullanılan molibden katalizörleri.

Lee ve ekibi, 2017 yılında (Lee vd., 2017) 3 yeni nikel asetat kompleksi sentezleyerek karbondioksitin katılma tepkimesinde katalizör olarak kullanmışlardır. Deneysel sonuçlar, daha iyi elektron veren gruplara sahip (nBu) kompleksinin, daha düşük katalizör konsantrasyonlarında ve daha yüksek sıcaklıklarda (%0,1 mol katalizör, 170 °C) >%99 cis-izomer oluştuğunu göstermiştir. Bu sonuçlar, katalizör konsantrasyonlarının ve sıcaklığının ayarlanması yoluyla siklokatılma tepkimeleri için bis(NHC)-Ni(II) asetat katalizörünün kullanılmasına başarılı bir örnek sunmaktadır (Şema 22).



Şema 22. Huang ve ekibinin Nikel katalizörü eşliğinde yaptığı çalışma.

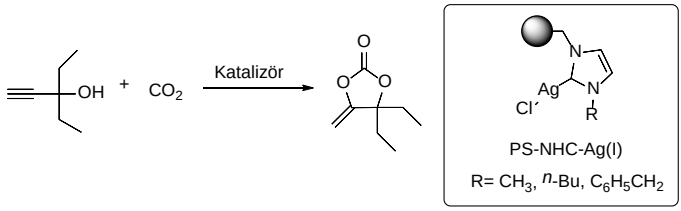
Ag-NHC katalizli reaksiyonlar alkinlerin CO_2 ile karboksilasyonu için büyük umut vadetmektedir (Fang and Bi, 2015). 2012 yılında Taşcı ve ekibinin yaptığı çalışma, CO_2 ve epoksitlerin kimyasal fiksasyonu için Ag-NHC komplekslerinin katalizör olarak kullanmışlardır (Taşcı vd., 2012). Katalizör olarak Ag-NHC katalizörlerinin kullanımı; NHC'lerin kolay hazırlanmaları ve havaya neme karşı kararalı olmaları nedeniyle onları tercih sebebi yapmaktadır. Ayrıca çalışmada ko-katalizöre gerek duyulmadan %0,1 mol kadar katalizör yüklemesiyle iyi verimler elde edilmiştir. Yapılan çalışma, ilgili tepkimeler için NHC öncülü olan iyonik bileşiklerin daha kullanışlı bir yöntem sağlayabileceğini göstermiştir (Şema 23).



Şema 23. Huang ve ekibinin Ag-NHC katalizörü eşliğinde yaptığı çalışma.

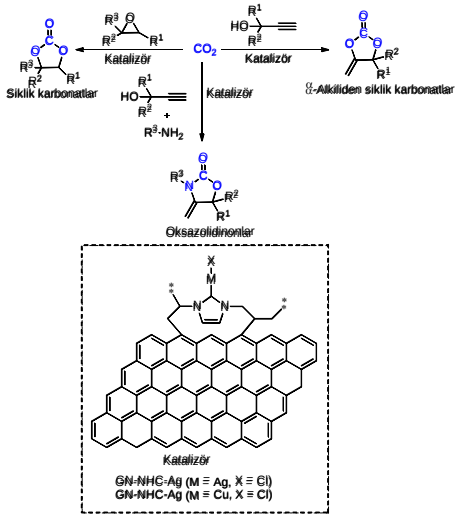
2013 yılında Tang ve ekibinin yaptığı çalışmada, polistiren destekli *N*-heterosiklik karben gümüş komplekslerinin,

çeşitli alkollerin CO_2 ile reaksiyonu için ılımlı koşullar altında etkili katalizörler olarak kullanılabileceğini ve yüksek verimlerde karşılık gelen alkiliden siklik karbonatların elde edilebileceği gösterilmiştir (Şema 24) (Tang vd., 2013).



Şema 24. Tang ve ekibinin PS-NHC-Ag(I) katalizörü eşliğinde yaptığı çalışma.

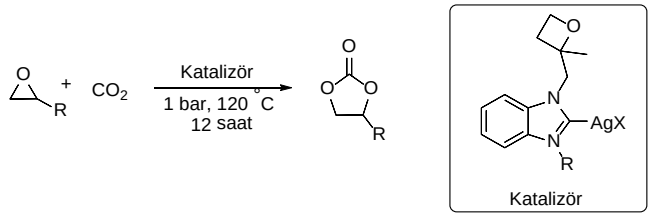
2018 yılında yapılan başka bir çalışmada, Zhang ve ekibi karbon nanotüpler (CNT) ve grafen ile en düşük (GN) aşılanmış NHC-Ag ve NHC-Cu kompleksleri sentezlenmiş; siklik karbonatlar ve oksazolidinonlar gibi değerli beş üyeli heterosiklik bileşikleri elde etmek için çeşitli CO2 fiksasyon reaksiyonlarında heterojen katalizörler olarak uygulanmıştır (Şema 25) (Zhang vd., 2018).



Şema 25. CO^2'nin halkalı karbonatlar ve oksazolidinonlar gibi beş üyeli heterosiklik bileşiklere dönüşümü.

Son 40 yıldır üzerinde birçok çalışma yapılan *N*-heterosiklik karbenler, dikkat çeken elektronik ve topolojik özelliklerinin yanısıra katalitik özelliklerinden dolayı önemli yapılardır. Literatür incelendiğinde CO_2'nin epoksitlerle halkalı karbonat sentezi tepkimesinde genellikle Ag(I)-imidazol-2-iliden karben komplekslerinin kullanıldığını görmekteyiz. Oysa benzimidazol-2-iliden gümüş kompleksleri kullanılarak gerçekleştirilen CO_2'nin epoksitlerle halkalı karbonat sentezi tepkimesi ile ilgili bir yayın mevcuttur. Bu nedenlerden dolayı, CO_2'nin epoksitlerle halkalı karbonat sentezi tepkimesi için benzimidazol-2-iliden çekirdeği içeren *N*-heterosiklik karben ligandı ile kararlaştırılmış Ag(I)-NHC komplekslerinin sentezlenmesine karar verilmiştir. Bugüne kadar farklı Metal-NHC (Ru, Rh, Ir, Au, Cu, Fe, Ni, Pd, Pt ve Ag) komplekslerini sentezleyip, bunların katalitik etkilerini; inceledik ve birçoğunun etkin katalizör olduğunu saptadık.

Bu alanda benzimidazol çekirdeği içeren Ag-NHC katalizörleri ile yaptığımız ilk çalışmada sentezlenen yeni benzimidazol komplekslerinin, epoksitlerin CO_2 ile siklokatılma tepkimelerindeki aktivitelerini inceledik ve bunların aktif katalizörler olduğunu saptadık. Bulduğumuz ilk sonuçlar bu alanda yapılacak pek çok araştırmanın olabileceğini göstermektedir (Şema 26) (Nawaz vd., 2022).



Şema 26. Nawaz ve ekibinin Ag-NHC katalizörü eşliğinde yaptığı çalışma

Günümüzde hem akademik hem de endüstriyel araştırmalarda, CO_2'nin ılımlı ve çözücüsüz koşullar altında

faydalı kimyasallara dönüşümü için birçok farklı katalitik sistem geliştirilmiştir. Bu verimli katalizör sistemleri arasında iyonik sıvılar, salen kompleksleri, metal kompleksler, metal oksitler, alkali metal halojenürler ve karbonatlar, zeolitler, fonksiyonel polimerler, mezo gözenekli malzemeler ve organik bazlar ve metal organik sistemler (MOF) farklı tepkime koşullarında kullanılmıştır. Literatürde CO_2'den organik ürün sentezi için yer alan çeşitli katalizör sistemleri ile her ne kadar yüksek verim elde edilse bile tepkime sıcaklığı ile reaksiyon basınç değeri bu sistemler için hala oldukça yüksek seviyededir. Bu sebeple ortam koşullarında katalizör yardımıyla CO_2'den halkalı karbonat sentezi için verimli yöntemlerin geliştirilmesi oldukça önem arz etmektedir. Proje ekibinin bor katalizli CO_2'nin epoksitlerle halkalı karbonat sentezi konusunda çalışmaları mevcuttur (Kılıç vd., 2020, 2025; Aytar vd., 2024; Yaşar vd., 2024).

Özel ve nitelikli kimyasalların üretiminde kullanılan homojen katalizörlerin önemi sürekli artmaktadır. Yapılan çalışmalar, NHC'lerin fosfinlere oranla metale daha güçlü bağlandığını göstermiş ayrıca fosfinlere benzer katalitik aktivite sergilemelerinden dolayı pek çok katalitik çalışmalarda kullanılmışlardır ve NHC katalizörlerinin fosfin bileşiklerine alternatif oluşturabileceği anlaşılmaktadır. Metal merkezine güçlü bağlanmalarından dolayı metal merkezinden kolay ayrılmamaları, güçlü σ-donör zayıf π-akseptör karakterine sahip olmaları, düşük toksik etki göstermelerinin yanısıra pek çok klasik fosfin ligandlarından kolay bir şekilde sentezlenme özellikleri bu ligandları çekici hale getirmektedir. Tıpta ümit verici uygulamaları; transmetalasyon reaksiyonlarında başlangıç maddesi haline dönüşümleri ve uygulanabilir sentez yöntemleri nedeniyle Ag(I)-NHC kompleksleri, metal-NHC kompleksleri arasında en çok çalışılan bileşiklerdendir. Öte yandan, Ag(I)-NHC komplekslerine; metalofarmasötik ajanlar olarak

kullanımları, gelecek vaat eden katalizörler olarak mevcut uygulamaları ve çeşitli özellikleri nedeniyle ilgi duyulmaktadır.

KAYNAKÇA

Alves, M., Grıgnard, B., Méreau, R., Jerome, C., Tassaıng, T., Detrembleur, C. 2017. "Organocatalyzed coupling of carbon dioxide with epoxides for the synthesis of cyclic carbonates: catalyst design and mechanistic studies". Catalysis Science & Technology, 7(13), 2651-2684.

Aytar, E., Yasar, E., Kılıç, A. 2024. "The efficient and reusable imidazolium-organoboron catalysts for green CO2 insertion reactions in solvent-free under atmospheric and high-pressure conditions", Fuel, 378, 132867.

Boogaerts, I.I.F., Fortman, G.C., Furst, M.R.L., Cazin, C.S.J., Nolan, S.P. 2010. "Carboxylation of N-H/C-H bonds using N-heterocyclic carbene copper(I) complexes", Angew. Chem. Int. Ed. 49, 8674-8677.

Britovsek, G.J., Gibson, V.C., Wass, D.F. 1999. "The search for new -generation o polymerization catalysts: life beyond metallocenes". Angewandte Chemie International Edition 38(4), 428-447.

Cherubini-Celli, A., Mateos, J., Bonchio, M., Dell'Amico, L., Companyó, X. 2018. "Transition Metal-Free CO2 Fixation into New Carbon-Carbon Bonds", ChemSusChem 11, 3056-3070.

Cruz-Martínez, F., Martínez, J., Gaona, M.A., Fernández-Baeza, J., Sánchez-Barba, L.F., Rodríguez, A.M., Castro-Osma, J.A., Otero, A., Lara-Sánchez, A. 2018. "Bifunctional Aluminum Catalysts for the Chemical Fixation of Carbon Dioxide into Cyclic Carbonates", ACS Sustainable Chem. Eng., 6, 5322-5332.

Dabral, S., Schaub, T. 2019. "The Use of Carbon Dioxide (CO2) as a Building Block in Organic Synthesis from an Industrial Perspective", Adv. Synth. Catal. 361, 223-246.

Fang, G., Bi, X. 2015. "Silver-catalysed reactions of alkynes: recent advances", Chem. Soc. Rev., 44, 8124-8173.

Fiorani, G., Guo, W., Kleij, A.W. 2015. "Sustainable conversion of carbon dioxide: the advent of organocatalysis ", Green Chem. 17, 1375-1389.

Gérardy, R., Estager, J., Luis, P., Debecker, D.P., Monbaliu, J.-C.M. 2019. "Versatile and Scalable Synthesis of Cyclic Organic Carbonates under Organocatalytic Continuous Flow Conditions", Catal. Sci. Technol., 9, 6841-6851.

Guo, W., Gómez, J.E., Cristòfol, À., Xie, J., Kleij, A.W. 2018. "Catalytic Transformations of Functionalized Cyclic Organic Carbonates", Angew. Chem. Int. Ed., 57, 13735-13747.

Han, Y.-H., Zhou, Z.-Y., Tian, C.-B., Du, S.-W. 2016. "A dual-walled cage MOF as an efficient heterogeneous catalyst for the conversion of CO2 under mild and co-catalyst free conditions", Green Chem., 18, 4086-4091.

He, H., Sun, Q., Gao, W., Perman, J.A., Sun, F., Zhu, G., Aguila, B., Forrest, K., Space, B., Ma, S. 2018. "A stable metal–organic framework featuring a local buffer environment for carbon dioxide fixation", Angew. Chem., Int. Ed., 57, 4657-4662.

He, H., Sun, Q., Gao, W., Perman, J.A., Sun, F., Zhu, G., Aguila, B., Forrest, K., Space, B., Ma, S. 2018. "A stable metal–organic framework featuring a local buffer environment for carbon dioxide fixation", Angew. Chem., Int. Ed., 57, 4657-4662.

Ittel, S.D., Johnson, L.K., Brookhart, M. 2000. "Late-metal catalysts for ethylene homo-and copolymerization", Chemical Reviews, 100(4), 1169-1204.

Kätelhön, A., Meys, R., Deutz, S., Suh, S., Bardow, A. 2019. "Climate change mitigation potential of carbon capture and utilization in the chemical industry", Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A. 116, 11187-11194.

Khatun, R., Bhanja, P., Mondal, P., Bhaumik, A., Das, D., Islam, S. M. 2017. "Palladium nanoparticles embedded over mesoporous TiO2 for chemical fixation of CO2 under atmospheric pressure and solvent-free conditions", New J. Chem., 41, 12937-12946.

Kılıç, A., D'Elia, V., Aytar, E., Phungpanya, C., Aslanli, F. 2025. "Synthesis of cyclic carbonates from CO2 and epoxides by novel metal and halide-free chiral boron compounds", Tetrahedron, 174, 134485.

Kılıç, A., Durgun, M., Aytar, E., Yavuz, R. 2018. "Synthesis and characterization of novel positively charged organocobaloximes as catalysts for the fixation of CO2 to cyclic carbonates". Journal of Organometallic Chemistry, 858, 78-88.

Kılıç, A., Kılıç, M.V., Ulusoy, M., Durgun, M., Aytar, E., Dağdevren, M., Yılmaz, I. 2014a. Ketone synthesized cobaloxime/organocobaloxime catalysts for cyclic carbonate synthesis from CO2 and epoxides: Characterization and electrochemistry", Journal of Organometallic Chemistry, 767, 150-159.

Kılıç, A., Sobay, B., Aytar, E., Söylemez, R. 2020. "Synthesis and effective catalytic performance in cycloaddition reactions with CO2 of boronate esters versus N-heterocyclic carbene (NHC)-stabilized boronate esters", Sustainable Energy & Fuels, 4(11), 5682-5696.

Kılıç, A., Ulusoy, M., Durgun, M., Aytar, E. 2014c. "The multinuclear cobaloxime complexes-based catalysts for

direct synthesis of cyclic carbonate from of epichlorohydrin using carbon dioxide: Synthesis and characterization", Inorganica Chimica Acta, 411, 17-25.

Kılıç, A., Ulusoy, M., Durgun, M., Aytar, E., Keles, A., Dagdevren, M., Yılmaz, I. 2014b. "The synthesis, characterization, and electrochemistry of molecular cobaloxie/organocobaloxime: catalysts for cycloaddition of carbon dioxide and epoxides", Journal of Coordination Chemistry, 67(16), 2661-2679.

Kiatkittıpong, K., Mohamad Shukrı, M. A. A., Kıatkıttpong, W., Lım, J. W., Show, P. L., Lam, M. K., Assabumrungrat, S. 2020. "Green pathway in utilizing CO2 via cycloaddition reaction with epoxide-a mini review". Processes, 8(5), 548.

Kim, S.H., Kim, K.H., Hong, S.H. 2014. "Carbon dioxide capture and use: organic synthesis using carbon dioxide from exhaust gas", Angew. Chem. Int. Ed., 53, 771-774.

Lan, D.-H., Fan, N., Wang, Y., Gao, X., Zhang, P., Chen, L., Au, C.-T., Yin, S.-F. 2016. "Recent advances in metal-free catalysts for the synthesis of cyclic carbonates from CO2 and epoxides", Chin. J. Catal., 37, 826-845.

Lee, T.-Y., Lin, Y.-J., Chang, Y.-Z., Huang, L.-S., Ko, B.-T., Huang, J.-H. 2017. "Nickel-Catalyzed Coupling of Carbon Dioxide with Cyclohexene Oxide by Well-Characterized Bis(N-Heterocyclic Carbene) Carbazolide Complexes", Organometallics, 36 (2), 291-297.

Li, J., Tao, S., Chen, F., Li, M., Liu, N. 2023. "N-heterocyclic carbene-pyridine ligand coordinated Mo(II) complexes catalyzed synthesis of cyclic carbonates from carbon dioxide and epoxides", Journal of CO2 Utilization, 69, 102384.

Li, S., Sun, J., Zhang, Z., Xie, R., Fang, X., Zhou, M. 2016. "Carboxylation of terminal alkynes with CO2 using novel silver N-heterocyclic carbene complexes", Dalton Trans. 45, 10577-10584.

Li, S., Sun, J., Zhang, Z., Xie, R., Fang, X., Zhou, M. 2016. "Carboxylation of terminal alkynes with CO2 using novel silver N-heterocyclic carbene complexes", Dalton Trans. 45, 10577-10584.

Li, Y., Cui, X., Dong, K., Junge, K., Beller, M. 2017. "Utilization of CO2 as a C1 Building Block for Catalytic Methylation Reactions", ACS Catal. 7, 1077-1086.

Liu, Q., Wu, L., Jackstell, R., Beller, M. 2015. "Using carbon dioxide as a building block in organic synthesis", Nat. Commun., 6, 5933. 394.

Ma, R., He, L.-N., Zhou, Y.-B. 2016. "An efficient and recyclable tetraoxo-coordinated zinc catalyst for the cycloaddition of epoxides with carbon dioxide at atmospheric pressure", Green Chem., 18, 226-231.

Marciniak, A.A., Lamb, K.J., Ozorio, L.P., Mota, C.J.A., North, M. 2020. "Heterogeneous Catalysts for Cyclic Carbonate Synthesis from Carbon Dioxide and Epoxides", Curr. Opin. Green Sustain. Chem., 26, 100365.

Martínez, J., Castro-Osma, J. A., Alonso-Moreno, C., Rodríguez-Diéguez, A., North, M., Otero, A., Lara-Sánchez, A.Z. 2017. "One-Component Aluminum(heteroscorpionate) Catalysts for the Formation of Cyclic Carbonates from Epoxides and Carbon Dioxide", ChemSusChem, 10, 1175-1185.

Meloni, G., Beghetto, L., Barona, M., Biffis, A., Sgarboss, P., Mba, M., Centomo, P., Orian, L., Graiff, C., Tubaro, C. 2023. "Manganese(III) complexes with tetradentate

O^C^C^O ligands: Synthesis, characterization and catalytic studies on the CO2 cycloaddition with epoxides" Mol. Catal., 538, 113006.

Monfared, A., Mohammadi, R., Hosseinian, A., Sarhandi, S., Nezhad, P.D.K. 2019. "Cycloaddition of atmospheric CO2 to epoxides under solvent-free conditions: a straightforward route to carbonates by green chemistry metrics ", RSC Adv., 9, 3884-3899.

Nawaz, Z., Ullah, H., Gürbüz, N., Zafar, M. N., Verpoort, F., Tahir, M. N., Özdemir, İ., Trovitch, R. J. 2022. "Benzimidazole-based N-heterocyclic carbene silver complexes as catalysts for the formation of carbonates from carbon dioxide and epoxides", Molecular Catalysis, 526, 112369.

Ohishi, T., Nishiura, M., Hou, Z. 2008. "Carboxylation of organoboronic esters catalyzed by N-heterocyclic carbene copper (I) complexes", Angew. Chem. Int. Ed., 47, 5792-5795.

Peng, J., Geng, Y., Yang, H.-J., He, W., Wei, Z., Yang, J., Guo, C.-Y. 2017. "Efficient solvent-free fixation of CO2 into cyclic carbonates catalyzed by Bi (III) porphyrin/TBAI at atmospheric pressure", Mol. Catal., 432, 37-46.

Peng, J., Yang, H.-J., Wang, S., Ban, B., Wei, Z., Lei, B., Guo, C.-Y. 2018. "Efficient solvent-free fixation of CO2 catalyzed by new recyclable bifunctional metal complexes", J. CO2 Util., 24, 1-9.

Pescarmona, P.P. 2021 "Cyclic Carbonates Synthesised from CO2: Applications, Challenges and Recent Research Trends", Curr. Opin. Green Sustain. Chem., 29, 100457.

Puthiaraj, P., Ravi, S., Yu, K., Ahn, W.-S. 2019. "CO2 carbonates over a porous ZnBr2 adsorption and conversion into

cyclic-grafted N-heterocyclic carbene-based aromatic polymer", Appl. Catal. B Environ., 251, 195-205.

Rahman, F.A., Aziz, M.M.A., Saidur, R., Bakar, W.A.W.A., Hainin, M.R., Putrajaya, R., Hassan, N.A. 2017. "Pollution to solution: Capture and sequestration of carbon dioxide (CO2) and its utilization as a renewable energy source for a sustainable future", Renewable Sustainable Energy Rev., 71, 112-126.

Ricapito, N.G., Ghobril, C., Zhang, H., Grinstaff, M.W., Putnam, D. 2016. "Synthetic Biomaterials from Metabolically Derived Synthons", Chem. Rev., 116, 2664-2704.

Sakakura, T. ve Kohno, K. 2009. "The synthesis of organic carbonates from carbon dioxide", Chemical Communications, 11, 1312-1330.

Sakakura, T., Choi, J.-C., Yasuda, H. 2007. "Transformation of Carbon Dioxide", Chem. Rev., 107, 2365-2387.

Schäffner, B., Schäffner, F., Verevkin, S.P., Borner, A. 2010. "Organic Carbonates as Solvents in Synthesis and Catalysis", Chem. Rev., 110, 4554-4581.

Seçkin, T., Köytepe, S, Demir, S, Özdemir, I, Cetinkaya, B. 2003. "Novel type of metal- containing polyimides for the Heck and Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions as highly active catalysts", Journal of Inorganic and Organometallic Polymers, 13(4), 223-235.

Seo, U.R., Chung, Y.K. 2014. "Poly (4-vinylimidazolium) s/Diazabicyclo [5.4. 0] undec-7-ene/Zinc (II) Bromide-Catalyzed Cycloaddition of Carbon Dioxide to Epoxides", Adv. Synth. Catal., 356, 1955-1961.

Shaikh, A. A. G., Sivaram, S. 1996. "Organic carbonates", Chemical Reviews, 96, 951-976.

Shaikh, R. R., Pornpraprom, S., D'elia, V. 2018. "Catalytic strategies for the cycloaddition of pure, diluted, and waste CO2 to epoxides under ambient conditions". Acs Catalysis, 8(1), 419-450.

Sharma, R. K., Gaur, R., Yadav, M., Goswami, A., Zboˇril, R., Gawande, M. B. 2018. "An efficient copper-based magnetic nanocatalyst for the fixation of carbon dioxide at atmospheric pressure", Sci. Rep., 8, 1901.

Sogukomerogullari, H.G., Aytar, E., Ulusoy, M., Demir, S., Dege, N., Richeson, D.S., Sönmez, M. 2018. "Synthesis of complexes Fe, Co and Cu supported by "SNS" pincer ligands and their ability to catalytically form cyclic carbonates", Inorganica Chimica Acta, 471, 290-296.

Song, Q.-W., Zhou, Z.-H., He, L.-N. 2017. "Efficient, selective and sustainable catalysis of carbon dioxide", Green Chem., 19, 3707-3728.

Song, W.-Y., Liu, Q., Bu, Q., Wei, B., Dai, D., Liu, N. 2020. "Rational Design of Cobalt Complexes Based on the trans Effect of Hybrid Ligands and Evaluation of their Catalytic Activity in the Cycloaddition of Carbon Dioxide with Epoxide", Organometallics, 39 (19), 3546-3561.

Stamp, L.M., Mang, S.A., Holmes, A.B., Knights, K.A., de Miguel, Y.R., McConvey, I. F. 2001. "Polymer supported chromium porphyrin as catalyst for polycarbonate formation in supercritical carbon dioxide", Chemical Communications, 23, 2502-2503.

Tang, X., Qi, C., He, H., Jiang, H., Ren, Y., Yuan, G. 2013. "Polystyrene-supported N-heterocyclic carbene-silver complexes as robust and efficient catalysts for the reaction of carbon dioxide and propargylic alcohols", Adv. Synth. Catal., 355, 2019-2028.

Taşcı, Z., Kunduracıoğlu, A., Kani, İ., Çetinkaya, B. 2012. "A New Application Area for Ag-NHCs: CO2 Fixation Catalyst", ChemCatChem, 4, 831-835.

Tortajada, A., Juliá-Hernández, F., Börjesson, M., Moragas, T., Martin, R. 2018. "Transition-Metal-Catalyzed Carboxylation Reactions with Carbon Dioxide", Angew. Chem. Int. Ed., 57, 15948-15982.

Ulusoy, M., Çetinkaya, E., Çetinkaya, B. 2009. "Conversion of carbon dioxide to cyclic carbonates using diimine Ru(II) complexes as catalysts", Applied Organometallic Chemistry, 23, 68-74.

Yaşar, E., Aytar, E., Kılıç, A. 2024. "Evaluating metal-free quaternized boronate esters as efficient catalysts for the fixation of CO2 with epoxides to form cyclic carbonates under suitable conditions", React. Chem. Eng., 9, 2938-2953.

Yu, B., He, L.-N. 2015. "Upgrading Carbon Dioxide by Incorporation into Heterocycles", ChemSusChem 8, 52-62.

Yu, D., Zhang, Y. 2010. "Copper- and copper–N-heterocyclic carbene-catalyzed C-H activating carboxylation of terminal alkynes with CO2 at ambient conditions", Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A., 107, 20184-20189.

Yuan, Y., Chen, C., Zeng, C., Mousavi, B., Chaemchuen, S., Verpoort, F. 2017. "Carboxylation of Terminal Alkynes with Carbon Dioxide Catalyzed by an In Situ Ag2O/N-Heterocyclic Carbene Precursor System", ChemCatChem., 9, 882-887.

Zhang, L., Cheng, J., Ohishi, T., Hou, Z. 2010. "Copper-Catalyzed Direct Carboxylation of C-H Bonds with Carbon Dioxide", Angew. Chem. Int. Ed., 49, 8670-8673.

Zhang, W.-Z., Li, W.-J., Zhang, X., Zhou, H., Lu, X.B. 2010. "Cu(I)-Catalyzed Carboxylative Coupling of Terminal Alkynes, Allylic Chlorides, and CO2", Org. Lett., 12, 4748-4751.

Zhang, Z., Gao, H., Wu, H., Qian, Y., Chen, L., Chen, J. 2018. "Chemical Fixation of CO2 by Using Carbon Material-Grafted N-Heterocyclic Carbene Silver and Copper Complexes", ACS Appl. Nano Mater., 1, 11, 6463-6476.

Zhao, Z., Qin, J., Zhang, C., Wang, Y., Yuan, D., Yao, Y. 2017. "Recyclable Single-Component Rare-Earth Metal Catalysts for Cycloaddition of CO2 and Epoxides at Atmospheric Pressure", Inorg. Chem., 56, 4568-4575.

Zou, B., Hao, L., Fan, L.-Y., Gao, Z.-M., Chen, S.-L., Li, H., Hu, C.-W. 2015. "Highly efficient conversion of CO2 at atmospheric pressure to cyclic carbonates with in situ-generated homogeneous catalysts from a copper-containing coordination polymer", J. Catal., 329, 119-129.

DOĞAL ÜRÜN ARAŞTIRMALARINDA METABOLOMİK YAKLAŞIMLAR VE ANALİTİK TEKNİKLER

Adem DEMİR[1]

1. GİRİŞ

Doğal ürünler; bitkiler, mikroorganizmalar, hayvanlar ve denizel organizmalar gibi farklı biyolojik kaynaklardan elde edilen, yapısal ve işlevsel açıdan geniş bir kimyasal çeşitliliğe sahip bileşiklerdir. Tarih boyunca beslenme ve tedavi amacıyla kullanılan doğal kaynaklar, günümüzde de ilaç geliştirme, fonksiyonel gıdalar, gıda takviyeleri, kozmetik ve biyoteknolojik uygulamalar açısından önemli bir araştırma alanını oluşturmaktadır (Solihah, Garmana, Happyana ve Insanu, 2026). Özellikle bitkiler; fenolik bileşikler, flavonoidler, alkaloidler, terpenoidler, glikozitler ve çok sayıdaki diğer primer ve özelleşmiş metaboliti sentezleyebilmeleri nedeniyle önemli bir kimyasal kaynak niteliğindedir. Bitki metabolit çeşitliliğinin yüz binlerce, hatta bir milyonun üzerinde bileşiğe ulaşabileceğine yönelik tahminler, doğal kaynakların henüz tam olarak aydınlatılmamış geniş bir kimyasal alan sunduğunu göstermektedir (Baharum ve diğerleri, 2026).

Doğal ürünlerin bu zengin kimyasal çeşitliliği aynı zamanda analizlerini ve standardizasyonlarını güçleştirmektedir. Metabolit kompozisyonu genetik yapı ve tür farklılıklarının yanı sıra coğrafi köken, iklim, çevresel stres, yetiştirme koşulları, hasat zamanı, kullanılan bitki organı, kurutma, depolama,

[1] Doç. Dr., Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Merkezi Arş. Lab. Uyg. ve Arş. Merkezi, ORCID: 0000-0002-7805-0302.

ekstraksiyon ve diğer işleme süreçlerinden etkilenebilmektedir. Bu nedenle aynı türden elde edilen doğal ürünler dahi farklı üretim bölgelerinde veya farklı işleme koşullarında önemli kimyasal farklılıklar gösterebilir. Bu değişkenlik, özellikle tıbbi bitkiler ve bitkisel preparatlarda kimlik doğrulama, kalite kontrolü, standardizasyon ve biyolojik etkinliğin tekrarlanabilirliği açısından önem taşımaktadır (Mikropoulou, Basdeki ve Halabalaki, 2026).

Geleneksel doğal ürün analizlerinde kalite değerlendirmesi çoğunlukla bir veya birkaç bilinen belirteç bileşiğin kromatografik yöntemlerle tanımlanması ve miktarının belirlenmesine dayanmaktadır. Bu yaklaşım belirli bileşiklerin güvenilir tayini açısından değerli olmakla birlikte, yüzlerce farklı metabolit içerebilen kompleks doğal ürünlerin bütüncül kimyasal özelliklerini her zaman yeterince temsil edememektedir. Bu nedenle doğal ürünlerin yalnızca tek veya birkaç marker bileşik üzerinden değil, daha geniş kimyasal profilleri dikkate alınarak değerlendirilmesi gereksinimi ortaya çıkmıştır. Metabolomik yaklaşımlar, doğal ürünleri birbirinden bağımsız bileşikların toplamı yerine kompleks bir metabolit sistemi olarak değerlendirmeye imkân sağlaması bakımından bu gereksinime önemli bir çözüm sunmaktadır (Rauf ve diğerleri, 2025).

Metabolomik, belirli bir biyolojik sistemde bulunan düşük molekül ağırlıklı metabolitlerin kapsamlı biçimde incelenmesine ve elde edilen kimyasal profilin biyolojik veya çevresel özelliklerle ilişkilendirilmesine dayanan omik bilim alanlarından biridir. Metabolomun çevresel ve fizyolojik değişikliklere hızlı yanıt vermesi, metabolomik verilerin biyolojik sistemin mevcut durumunu doğrudan yansıtabilmesini sağlamaktadır. Doğal ürün araştırmalarında metabolomik; tür ve çeşitlerin ayrılması, coğrafi kökenin değerlendirilmesi, kimyasal belirteçlerin belirlenmesi, kalite kontrolü ve biyoaktif metabolitlerin araştırılması gibi çok

farklı amaçlarla kullanılabilmektedir (Balakrishnan, Kannan, Arivazhagan, Ramachandran ve Sundarasamy, 2025).

Metabolomik çalışmaların gelişiminde özellikle kütle spektrometrisi ve NMR spektroskopisindeki ilerlemeler belirleyici olmuştur. LC-MS ve yüksek çözünürlüklü MS sistemleri kompleks doğal ürünlerde geniş metabolit kapsamı ve yüksek duyarlılık sağlarken, GC-MS uçucu ve yarı uçucu bileşiklerin analizinde; NMR ise yüksek tekrarlanabilirlik ve ayrıntılı yapısal bilgi sağlamada önemli avantajlar sunmaktadır. Bununla birlikte metabolitlerin çok farklı fizikokimyasal özellikler göstermesi nedeniyle tek bir analitik teknik tüm metabolomu kapsayamamakta ve birbirini tamamlayan yöntemlerin kullanılması önem kazanmaktadır (Wang ve diğerleri, 2025).

Günümüzde metabolomik, doğal ürünlerde yalnızca kimyasal profil oluşturmak için değil; kalite ve orijin değerlendirmesi, biyoaktif metabolitlerin keşfi ve kimyasal kompozisyon ile biyolojik aktivite arasındaki ilişkilerin araştırılması amacıyla da kullanılmaktadır. Bu bölümde doğal ürün araştırmalarındaki temel metabolomik yaklaşımlar, numune hazırlama ve ekstraksiyon, başlıca analitik cihazlar, metabolomik veri analizi ve metabolit anotasyonu ile doğal ürünlerdeki güncel uygulamalar ele alınacak; son olarak alanın temel sınırlılıkları ve gelecek perspektifleri değerlendirilecektir

2. METABOLOMİK KAVRAMI VE TEMEL YAKLAŞIMLAR

Metabolom, belirli bir biyolojik sistemde belirli koşullar altında bulunan düşük molekül ağırlıklı metabolitlerin bütününü ifade etmektedir. Amino asitler, organik asitler, şekerler ve lipitler gibi primer metabolitlerin yanı sıra fenolik bileşikler, flavonoidler, alkaloidler ve terpenoidler gibi özelleşmiş

metabolitler de metabolomun önemli bileşenleridir. Metabolomik ise bu metabolitlerin mümkün olduğunca kapsamlı biçimde belirlenmesini, karşılaştırılmasını ve biyolojik anlamlarının ortaya çıkarılmasını amaçlamaktadır. Bununla birlikte metabolitlerin konsantrasyon, polarite, uçuculuk ve kimyasal kararlılık bakımından büyük farklılıklar göstermesi nedeniyle tek bir analitik yöntemle tüm metabolomun eksiksiz olarak incelenmesi günümüzde mümkün değildir (Baharum ve diğerleri, 2026).

Doğal ürün araştırmalarında kullanılacak metabolomik strateji temel olarak araştırma sorusuna göre belirlenmektedir. Genel olarak hedeflenmemiş (untargeted), hedefli (targeted) ve yarı hedefli (semi-targeted) metabolomik yaklaşımlardan yararlanılmaktadır. Bunun yanında metabolit profilleme ve metabolik parmak izi gibi stratejiler de doğal ürünlerin kimyasal özelliklerinin değerlendirilmesinde yaygın biçimde kullanılmaktadır (Wu, Du, Cai, Li ve Wang, 2026). Bu yaklaşımlar birbirlerinin alternatifi olmaktan çok farklı araştırma amaçlarına hizmet eden tamamlayıcı yöntemlerdir.

2.1. Hedeflenmemiş Metabolomik

Hedeflenmemiş metabolomik, önceden belirlenmiş bir bileşik listesine bağlı kalmadan, kullanılan analitik sistem tarafından saptanabilen mümkün olduğunca geniş metabolit alanının incelenmesini amaçlayan keşif odaklı bir yaklaşımdır. Analiz sonucunda çok sayıda metabolik özellik elde edilmekte ve örnekler arasındaki farklılıklar kemometrik yöntemlerle değerlendirilmektedir. Daha sonra ayırt edici özelliklerin metabolit anotasyonu veya tanımlaması gerçekleştirilmektedir. Bu nedenle hedeflenmemiş metabolomik özellikle yeni kimyasal belirteçlerin ve beklenmeyen metabolitlerin keşfedilmesinde önemli avantaj sağlamaktadır (He ve diğerleri, 2026).

Doğal ürünlerde bu yaklaşım tür, çeşit ve coğrafi köken farklılıklarının ortaya çıkarılması; farklı yetiştirme veya işleme koşullarının karşılaştırılması ve kalite farklılıklarının belirlenmesi amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak "hedeflenmemiş" terimi örnekte bulunan tüm metabolitlerin tespit edildiği anlamına gelmemektedir; ekstraksiyon, kromatografik koşullar, iyonizasyon ve cihaz özellikleri analiz edilebilen metabolit kapsamını doğrudan belirlemektedir.

2.2. Hedefli Metabolomik

Hedefli metabolomik, önceden seçilmiş ve kimliği bilinen metabolitlerin seçici biçimde belirlenmesine ve genellikle miktarlandırılmasına dayanmaktadır. Bu yaklaşım özellikle belirli metabolitlerin veya metabolit gruplarının karşılaştırılması, kalite markerlarının doğrulanması ve standardizasyon çalışmalarında kullanılmaktadır. Autentik standartlar ve uygun kalibrasyon yöntemleri kullanıldığında yüksek seçicilik ve kantitatif güvenilirlik sağlanabilmesi hedefli metabolomiğin en önemli avantajıdır (Ju, Li, Liu ve Zhang, 2026). Bununla birlikte analiz yalnızca önceden seçilmiş bileşiklere odaklandığından, beklenmeyen veya bilinmeyen metabolitlerin keşfi açısından sınırlıdır. Bu nedenle güncel doğal ürün çalışmalarında hedeflenmemiş analizlerle belirlenen aday metabolitlerin daha sonra hedefli analizlerle doğrulanması yaygın bir stratejidir. Böylece geniş kapsamlı keşif ile güvenilir kantitatif doğrulama bir arada kullanılabilmektedir.

2.3. Yarı Hedefli Metabolomik

Yarı hedefli metabolomik, hedeflenmemiş ve hedefli yaklaşımlar arasında yer almaktadır. İncelenecek metabolitler veya metabolit sınıfları hakkında önceden bilgi bulunmakla birlikte, her bileşik için ayrı bir standart veya mutlak kantifikasyon zorunlu değildir. Bu yaklaşım, hedefli metabolomiğe göre daha geniş bir metabolit kapsamının

değerlendirilmesine olanak sağlarken hedeflenmemiş metabolomiğe göre daha odaklı ve tekrarlanabilir bir veri seti sunmaktadır. Özellikle geniş metabolit panellerinin karşılaştırılması ve doğal ürünlerin kalite değerlendirmesinde kullanışlıdır (Schmidtke, Jia, Huang, Zheng ve Donald, 2026).

2.4. Metabolit Profilleme ve Metabolik Parmak İzi

Metabolit profilleme, belirli bir biyokimyasal yola veya kimyasal sınıfa ait metabolitlerin kapsamlı biçimde değerlendirilmesine dayanmaktadır. Fenolik bileşikler, alkaloidler, amino asitler veya uçucu bileşikler gibi belirli grupların birlikte incelenmesi bu yaklaşıma örnek olarak verilebilir. Metabolik parmak izi (metabolic fingerprinting) ise tüm metabolitleri tek tek tanımlamaktan çok, numunenin genel kimyasal deseninin elde edilmesine ve bu desenin diğer örneklerle karşılaştırılmasına odaklanmaktadır. Bu nedenle fingerprinting özellikle tür, çeşit, köken ve kalite farklılıklarının hızlı biçimde ortaya çıkarılmasında önemli bir araçtır. Metabolomik stratejinin belirlenmesinin ardından elde edilecek verinin kapsamı ve güvenilirliğini belirleyen en kritik aşamalardan biri, doğal ürünlerin uygun şekilde örneklenmesi, hazırlanması ve metabolitlerin etkin biçimde ekstrakte edilmesidir (Vicente ve diğerleri, 2026).

3. NUMUNE HAZIRLAMA VE EKSTRAKSİYON

Metabolomik analizlerde numune hazırlama, elde edilen metabolik profilin doğruluğunu ve tekrarlanabilirliğini doğrudan etkileyen temel aşamalardan biridir. Özellikle bitkisel materyallerde metabolitler hasat sonrasında enzimatik reaksiyonlar, oksidasyon ve sıcaklık etkisiyle hızla değişebildiğinden, örneklerin uygun şekilde stabilizasyonu ve saklanması önemlidir. Numunelerin hızlı dondurulması, liyofilizasyonu veya düşük sıcaklıkta muhafazası metabolik

değişimlerin sınırlandırılmasında yaygın olarak kullanılan yaklaşımlardır. Bunun yanında örneklerin homojen hâle getirilmesi, farklı numuneler arasında karşılaştırılabilir ve temsili ekstraktların elde edilmesine katkı sağlamaktadır.

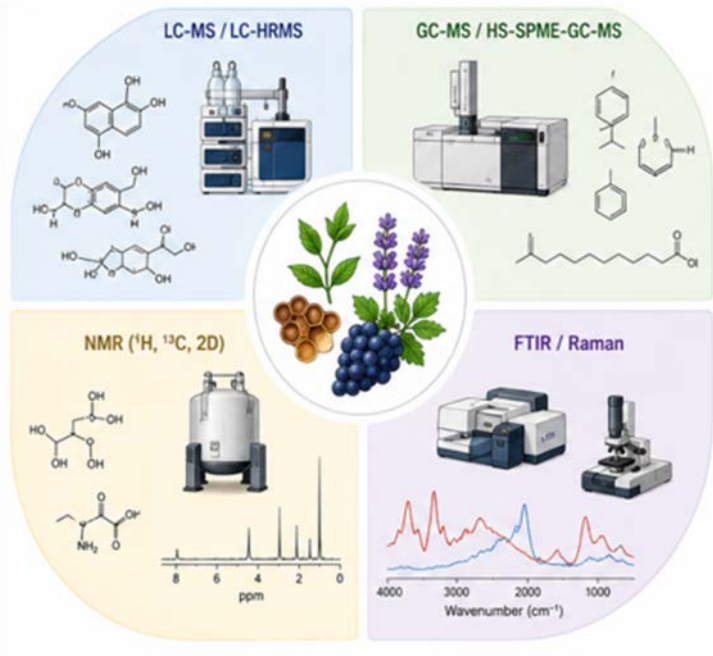
Ekstraksiyon aşamasında temel amaç, araştırılan metabolit grubunu mümkün olduğunca temsil edecek biçimde örnekten analitik ortama aktarmaktır. Kullanılan çözücünün polaritesi, çözücü/örnek oranı, ekstraksiyon süresi, sıcaklık ve uygulanan ekstraksiyon tekniği elde edilen metabolit profilini önemli ölçüde etkileyebilir. Metanol, etanol ve su ya da bunların farklı oranlardaki karışımları, özellikle bitkisel doğal ürünlerin metabolomik analizlerinde sık kullanılan çözücü sistemleridir. Örneğin güncel çalışmalarda %70 metanol ile geniş metabolit gruplarının ekstraksiyonu veya metanol-su ve asetone-su gibi ardışık çözücü sistemlerinin fenolik metabolitlerin profillenmesinde kullanıldığı görülmektedir. Bu nedenle ekstraksiyon koşullarının araştırma amacı ve hedeflenen metabolitlerin fizikokimyasal özelliklerine göre belirlenmesi gerekmektedir (Fiamegos, Nanos, Vervoort ve Stalikas, 2004).

Ekstraksiyondan sonra santrifüj, filtrasyon ve gerektiğinde konsantrasyon veya temizleme işlemleri uygulanarak analitik cihazlarla uyumlu bir numune elde edilir. Ancak aşırı saflaştırma veya seçici ekstraksiyon işlemleri bazı metabolitlerin kaybına ve metabolomun olduğundan daha sınırlı temsil edilmesine yol açabilir. Bu nedenle özellikle hedeflenmemiş metabolomikte mümkün olduğunca geniş metabolit kapsamını koruyacak, tekrarlanabilir ve analitik sistemlerle uyumlu basit numune hazırlama protokollerinin tercih edilmesi önem taşımaktadır. Hedefli metabolomikte ise düşük konsantrasyondaki analitlerin güvenilir tayini için katı faz ekstraksiyonu veya diğer zenginleştirme ve temizleme işlemleri gerekebilir. Böylece numune hazırlama ve ekstraksiyon aşamasında yapılan tercihler, hangi metabolitlerin analitik olarak

saptanabileceğini ve elde edilen metabolomik verinin kapsamını belirlemektedir. Bu aşamayı takiben metabolitlerin ayrılması, belirlenmesi ve karakterizasyonu için farklı analitik metotlardan yararlanılmaktadır.

4. DOĞAL ÜRÜN METABOLOMİĞİNDE KULLANILAN ANALİTİK TEKNİKLER

Doğal ürünler çok farklı polarite, uçuculuk, molekül ağırlığı ve konsantrasyona sahip metabolitleri bir arada içerdiğinden, tüm metabolomu tek bir analitik teknikle kapsamak mümkün değildir. Bu nedenle metabolomik çalışmalarda kütle spektrometrisi ve NMR başta olmak üzere farklı ve birbirini tamamlayan analitik tekniklerden yararlanılmaktadır. Başlıca analitik sistemler ve kapsadıkları metabolit grupları Şekil 1'de özetlenmiştir.



Şekil 1. Metabolomikte kullanılan başlıca analitik sistemler

4.1. Sıvı Kromatografisi-Kütle Spektrometresi

Sıvı kromatografisi-kütle spektrometrisi (LC-MS), doğal ürün metabolomiğinde en yaygın kullanılan analitik sistemlerden biridir. LC ile kompleks karışımlardaki metabolitler fizikokimyasal özelliklerine göre ayrılırken, MS ile iyonların kütle/yük (m/z) oranları üzerinden tespit ve karakterizasyon sağlanmaktadır. Farklı kromatografik kolon ve iyonizasyon sistemlerinin kullanılabilmesi, LC-MS'nin fenolik bileşikler, flavonoidler, alkaloidler, terpenoidler ve glikozitler gibi çok farklı metabolit gruplarına uygulanmasına olanak vermektedir. Özellikle QTOF ve Orbitrap gibi yüksek çözünürlüklü kütle spektrometrelerinin LC ile birlikte kullanılması, doğru kütle ölçümü ve MS/MS fragmentasyon verileri sayesinde kompleks ekstraktlardaki metabolitlerin anotasyonunu kolaylaştırmaktadır. LC-HRMS bu nedenle hedeflenmemiş metabolomik, kimyasal fingerprinting ve yeni markerların araştırılmasında öne çıkarken; üçlü kuadrupol sistemler daha çok seçilmiş metabolitlerin hassas ve kantitatif analizinde kullanılmaktadır. Bununla birlikte iyon baskılanması, matris etkileri ve metabolit anotasyonundaki belirsizlikler MS tabanlı çalışmaların önemli sınırlılıkları arasındadır (Sarkar, Singh ve Chandel, 2025).

4.2. Gaz Kromatografisi- Kütle Spektrometresi

Gaz kromatografisi-kütle spektrometresi, özellikle uçucu ve yarı uçucu metabolitlerin analizinde güçlü bir yöntemdir. Terpenler, aldehitler, ketonlar ve diğer uçucu bileşikler doğrudan GC-MS ile analiz edilebilirken, amino asitler, organik asitler, şekerler ve yağ asitleri gibi daha az uçucu bileşiklerin analizi çoğunlukla türevlendirme işlemi gerektirmektedir. GC'nin yüksek kromatografik ayırma gücü ve standartlaştırılmış kütle spektral kütüphanelerinin bulunması, metabolit tanımlamasında önemli bir avantaj sağlamaktadır. Bununla birlikte analiz edilecek bileşiklerin uçucu veya türevlendirilebilir olması yöntemin

metabolit kapsamını sınırlandırmaktadır (Jayan ve diğerleri, 2026).

4.3. NMR Spektroskopisi

Nükleer manyetik rezonans (NMR) spektroskopisi, doğal ürün metabolomiğinde hem metabolik parmak izi oluşturulması hem de metabolitlerin yapısal karakterizasyonu açısından önemli bir tekniktir. Özellikle 1H-NMR, nispeten basit numune hazırlama gereksinimi, yüksek tekrarlanabilirliği ve aynı ölçüm içerisinde birden fazla metabolitin eş zamanlı olarak değerlendirilebilmesi nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca iki boyutlu NMR teknikleri kompleks ekstraktlarda yapı aydınlatılmasına önemli katkı sağlamaktadır. NMR'nin MS'ye göre başlıca dezavantajı daha düşük duyarlılığa sahip olmasıdır; bu nedenle düşük konsantrasyondaki metabolitlerin tespiti zorlaşabilir. Buna karşın yapısal bilgi sağlaması, analizin tekrarlanabilirliği ve nispeten kantitatif özelliği NMR'yi MS tabanlı sistemlerin önemli bir tamamlayıcısı hâline getirmektedir (Wang ve diğerleri, 2025).

4.4. FTIR, Raman ve Tamamlayıcı Teknikler

FTIR ve Raman gibi titreşim spektroskopisi teknikleri, kompleks doğal ürünlerin hızlı ve minimum numune hazırlığıyla kimyasal parmak izlerinin elde edilmesinde kullanılabilmektedir. Bu teknikler tek tek metabolitlerin kapsamlı yapısal tanımlanmasından çok, örneklerin genel kimyasal özelliklerinin karşılaştırılması, sınıflandırılması, otantisite ve kalite değerlendirmesi açısından avantaj sağlamaktadır. Kemometrik yöntemlerle birlikte kullanıldıklarında farklı bitki türleri, çeşitleri veya işleme koşulları arasındaki farklılıkların belirlenmesine katkıda bulunabilirler (Jayan ve diğerleri, 2026).

Sonuç olarak analitik yöntem seçimi, araştırmanın amacı ve incelenmek istenen metabolit grubuna göre yapılmalıdır. LC-MS/HRMS geniş metabolit kapsamı ve yüksek duyarlılığı, GC-

MS uçucu bileşiklerde güçlü ayırma ve tanımlama yeteneği, NMR ise yüksek tekrarlanabilirlik ve yapısal bilgi sağlamasıyla öne çıkmaktadır. Bu nedenle doğal ürün metabolomiğinde birbirini tamamlayan analitik tekniklerin birlikte kullanılması metabolomun daha kapsamlı biçimde değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Doğal ürün metabolomiğinde kullanılan başlıca analitik tekniklerin kullanım alanları, avantajları ve temel sınırlılıkları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Metabolomikte kullanılan sistemlere genel bakış

Teknik	Kullanım Alanı	Temel Avantajı	Temel Sınırlılığı
LC-MS	Fenolikler, flavonoidler, alkaloidler, glikozitler	Yüksek duyarlılık ve geniş metabolit kapsamı	Matris etkisi, iyon baskılanması
GC-MS	Uçucu ve yarı uçucu bileşikler	Yüksek ayırma gücü ve gelişmiş spektral kütüphaneler	Uçucu olmayan bileşiklerde türevlendirme gereksinimi
NMR	Genel metabolik profil ve yapı aydınlatma	Yüksek tekrarlanabilirlik ve güçlü yapısal bilgi	MS'ye göre daha düşük duyarlılık
FTIR/Raman	Kimyasal parmak izi, sınıflandırma ve kalite değerlendirmesi	Hızlı ve az numune hazırlığı gerektiren analiz	Tek tek metabolitlerin kesin tanımlanmasında sınırlı

5. VERİ İŞLEME, KEMOMETRİ VE METABOLİT ANOTASYONU

Metabolomik analizlerde cihazlardan elde edilen ham veriler doğrudan biyolojik olarak yorumlanabilir nitelikte değildir. Özellikle LC-MS tabanlı çalışmalarda ilk aşamada pik tespiti, dekonvolüsyon, hizalama, normalizasyon ve gerektiğinde veri dönüşümü gibi ön işleme basamakları uygulanarak örnekler ve metabolik özelliklerden oluşan bir veri matrisi oluşturulur. Bu aşamada kullanılan algoritma ve yazılımlar sonuçları doğrudan

etkileyebildiğinden, veri ön işlemenin standardize ve dikkatli biçimde yürütülmesi önemlidir. XCMS, MS-DIAL, MZmine ve MetaboAnalyst gibi yazılımlar metabolomik verilerin işlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Sarkar ve diğerleri, 2025).

5.1. Kemometrik ve İstatistiksel Analizler

Metabolomik veri setlerinde çok sayıdaki değişken arasındaki ilişkilerin ve örnek grupları arasındaki farklılıkların ortaya çıkarılmasında çok değişkenli istatistiksel yöntemlerden yararlanılmaktadır. PCA, veri yapısının genel olarak incelenmesi, örneklerin doğal kümelenmesinin ve olası aykırı değerlerin belirlenmesinde kullanılan denetimsiz bir yöntemdir. HCA ise örnek veya metabolitler arasındaki benzerliklerin hiyerarşik olarak gösterilmesini sağlar. Buna karşılık PLS-DA ve OPLS-DA gibi denetimli yöntemler önceden tanımlanmış gruplar arasındaki ayrımı ve bu ayrıma katkı sağlayan metabolitlerin belirlenmesini kolaylaştırmaktadır (Lee, Jeon, Lee, Lee ve Choi, 2017).

Denetimli modeller örnek gruplarını güçlü biçimde ayırabilmelerine rağmen aşırı uyum (overfitting) riski taşıdığından, model performansının çapraz doğrulama ve permütasyon testleri gibi yöntemlerle kontrol edilmesi gerekmektedir. Bu nedenle yalnızca skor grafiklerinde görülen ayrımın yorumlanması yerine modelin istatistiksel geçerliliğinin de gösterilmesi önem taşımaktadır.

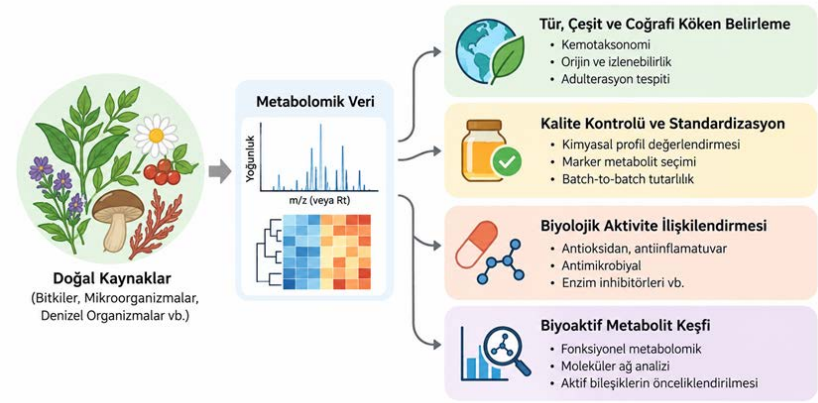
5.2. Metabolit Anotasyonu ve Veri Tabanları

İstatistiksel analiz sonucunda örnekler arasındaki farklılıklara katkı sağlayan metabolik özelliklerin belirlenmesinden sonra bu sinyallerin kimliklerinin ortaya konulması gerekir. Özellikle MS tabanlı metabolomikte doğru kütle, izotop deseni ve MS/MS fragmentasyon verileri spektral kütüphaneler ve metabolit veri tabanlarıyla karşılaştırılmaktadır. METLIN, MassBank, GNPS ve HMDB bu amaçla yararlanılan

başlıca kaynaklar arasında yer alırken, KEGG gibi veri tabanları belirlenen metabolitlerin biyokimyasal yolaklarla ilişkilendirilmesinde kullanılmaktadır. Bununla birlikte doğal ürünlerin yüksek yapısal çeşitliliği ve referans spektrumlarının sınırlı olması nedeniyle tüm metabolitlerin kesin olarak tanımlanması çoğu çalışmada mümkün değildir. Autentik standartlarla kromatografik ve spektral karşılaştırma, metabolit kimliğinin doğrulanmasında en güvenilir yaklaşım olmaya devam etmektedir. Doğal ürün araştırmalarında ayrıca dereplikasyon ve moleküler ağ oluşturma (molecular networking) yaklaşımları giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Özellikle GNPS tabanlı moleküler ağlar, benzer MS/MS fragmentasyon desenlerine sahip bileşikleri gruplandırarak bilinen bileşiklerin hızlı biçimde tanınmasını ve bunlara yapısal olarak yakın olası yeni analogların önceliklendirilmesini sağlayabilmektedir. Böylece daha önce bilinen doğal ürünlerin tekrar izolasyonunun azaltılması ve araştırmanın yeni veya potansiyel olarak biyoaktif metabolitlere yönlendirilmesi mümkün olmaktadır (Tsugawa, Rai, Saito ve Nakabayashi, 2021). Bu aşamada elde edilen kimyasal ve istatistiksel bilgiler, metabolit profilinin doğal ürünün kökeni, kalitesi veya biyolojik aktivitesiyle ilişkilendirilmesine temel oluşturmakta ve metabolomiğin farklı uygulama alanlarına geçiş sağlamaktadır.

6. DOĞAL ÜRÜN ARAŞTIRMALARINDA METABOLOMİĞİN UYGULAMALARI

Metabolomik yaklaşımlar, doğal ürünlerin yalnızca kimyasal bileşimlerinin ortaya konulmasında değil; örneklerin sınıflandırılması, kalite kontrolü, biyolojik aktivitenin açıklanması ve yeni biyoaktif bileşiklerin keşfinde de yaygın biçimde kullanılmaktadır. Kimyasal profil ile fenotipik veya biyolojik özelliklerin birlikte değerlendirilmesi, doğal ürün araştırmalarında klasik tek-bileşik yaklaşımından daha bütüncül bir değerlendirme yapılmasına olanak sağlamaktadır. Doğal ürün metabolomiğinin başlıca uygulama alanları Şekil 2'de özetlenmiştir.



Şekil 2. Doğal ürün metabolomiğinin uygulama alanları

6.1. Tür, Köken, Kalite Kontrolü ve Standardizasyon

Bitkilerin metabolit profilleri genetik yapı, coğrafi köken, yetiştirme ve işleme koşullarına bağlı olarak değişebildiğinden metabolomik, farklı tür ve kaynakların ayrımında güçlü bir araçtır. Özellikle metabolik parmakizi ile kemometrik analizlerin birlikte kullanılması, örnekler arasındaki kimyasal farklılıkların ortaya çıkarılmasını ve kalite markerlarının belirlenmesini mümkün kılmaktadır. Bu yaklaşım aynı zamanda doğal ürünlerin otantisitesinin değerlendirilmesi, adulterasyonun belirlenmesi ve

üretim partileri arasındaki tutarlılığın izlenmesi açısından önem taşımaktadır. Geleneksel olarak bir veya birkaç marker bileşiğe dayanan kalite kontrolünün, metabolomik profil üzerinden çok sayıda bileşiği birlikte değerlendirecek şekilde genişletilmesi daha bütüncül bir standardizasyon yaklaşımı sunmaktadır (Deleray, Dorrestein ve Avalon, 2025). Bu uygulamaya güncel bir örnek olarak, farklı kaynaklardan elde edilen *Fritillaria ussuriensis* örnekleri UPLC-Q/TOF-MS tabanlı hedeflenmemiş metabolomik ve kemometrik analizlerle incelenmiş; 164 steroidal alkaloid karakterize edilerek bunlardan 21'inin potansiyel kimyasal belirteç olduğu belirlenmiştir. Daha sonra seçilen üç markerın hedefli olarak ayrılması ve miktarlandırılmasıyla farklı kaynakların ayrımına yönelik bir kalite kontrol yaklaşımı geliştirilmiştir. Bu çalışma, untargeted keşif → marker seçimi → targeted doğrulama stratejisinin doğal ürün standardizasyonundaki kullanımını açık biçimde göstermektedir (Bi ve diğerleri, 2026).

6.2. Biyolojik Aktivite ile Metabolit Profilinin İlişkilendirilmesi

Metabolomiğin önemli uygulamalarından biri de doğal ürünlerin kimyasal profilleri ile biyolojik aktiviteleri arasındaki ilişkilerin ortaya çıkarılmasıdır. Metabolit yoğunlukları ile antioksidan, antiinflamatuvar, antimikrobiyal veya diğer farmakolojik sonuçlar arasındaki ilişkiler istatistiksel ve çok değişkenli yöntemlerle değerlendirilerek aktiviteye katkıda bulunabilecek aday metabolitler belirlenebilir. Böylece yalnızca "hangi ekstrakt daha aktiftir?" sorusu değil, aynı zamanda "bu aktiviteyle hangi metabolitler ilişkilidir?" sorusu da araştırılabilmektedir. Bununla birlikte metabolomik korelasyonların biyolojik aktiviteyi tek başına kanıtlamadığı; aday bileşiklerin izolasyon, yapı doğrulama ve uygun biyolojik testlerle doğrulanması gerektiği unutulmamalıdır (Baharum ve diğerleri, 2026).

6.3. Biyoaktif Metabolit ve Doğal Ürün Keşfi

Doğal ürünler, bitkiler, mikroorganizmalar, omurgasızlar ve hayvanlar tarafından kendini savunma amacıyla veya metabolik yan ürünler olarak üretilen peptitler, poliketidler, sakkaritler, terpenler ve alkaloidler gibi küçük organik moleküllerdir. Sekonder metabolitler, literatürde yapısal çeşitlilikleriyle ilaç adayı veya biyolojik aktivitelere sahip olmaları nedeniyle ilgi çekici bulunmuştur. Bitki metabolitlerinin kimyasal çeşitliliğine dair çok az örnek bulunmaktadır; dolayısıyla bunlar, endüstri tarafından sentezlenemeyen bileşiklerdir. Bitki metabolitlerinin kullanımı MÖ 2600'e kadar uzanmaktadır ve sonraki 4000 yıl boyunca bitkilerden elde edilen ikincil metabolitler, gıda yanı sıra esas olarak tıbbi ve zehir amaçlı olarak kullanılmıştır. Morfin, 1806 yılında afyon haşhaşından (*Papaver somniferum*) izole edilen ilk doğal ürün olmuş ve ikincil metabolit araştırmalarında yeni bir çağ açmıştır. Daha sonra, bitki özütlerinin etkinliğinin, kendine özgü bir kimyasal yapıya sahip olan ve saflaştırılabilen tek bir organik bileşiğe atfedildiği tespit edilmiştir (Tsao, Yang, Xie, Sockovie ve Khanizadeh, 2005). Böylece, bu araştırma sonuçları doğal ürün araştırmalarının başlangıcını oluşturmuş ve günümüze kadar bitki ikincil metabolitleri önemli bir rol oynamıştır; bu durum, tıbbi ürünlerin %30'undan fazlasının doğrudan veya dolaylı olarak doğal ürünlerden elde edildiği gerçeğiyle kanıtlanmaktadır. Son 100 yılda, ileri teknoloji araştırma ekipmanlarının kullanılabilirliği sayesinde bitki metabolitleri araştırmalarında hızlı bir büyüme yaşanmıştır (Twaij ve Hasan, 2022).

Metabolitlerin bitkilerdeki konsantrasyonlarının genellikle düşük olması nedeniyle biyolojik işlevleri geniş çapta tanınmamaktaydı ve daha önce bunlar metabolik atık veya detoksifikasyon ürünleri olarak kabul ediliyordu. Daha önceki dönemlerde hayvan hücreleri üzerindeki toksik etkileriyle

bilinen, ancak daha sonra ekolojik önemi ve sayısız diğer faydalarıyla tanınan ikincil metabolitler hakkındaki bilgiler, son kırk yıl içinde ortaya çıkmıştır. İstenen ikincil metabolitleri tanımlamak için, saf bileşik karışımdan ayrıştırılır ve kromatografik ve kromatografik olmayan teknikler aracılığıyla tanımlanır. Kromatografik teknikler, bir karışımdaki aktif bileşenlerin hem ayrıştırılmasında hem de tanımlanmasında kullanılır. Kromatografik teknikler, çeşitli sentezlerde ürünleri ayırmak ve saflaştırmak amacıyla endüstriyel ölçekte ve/veya akademik amaçlarla kullanılır. En basit ince tabaka kromatografisinden (TLC) gelişmiş gaz kromatografisi ve kütle spektroskopisi ile sıvı kromatografisine kadar çeşitli kromatografi teknikleri bulunmaktadır (Sasidharan, Chen, Saravanan, Sundram ve Latha, 2010).

MS ve NMR tabanlı metabolomik verilerin biyolojik aktivite sonuçlarıyla birleştirilmesi, aktif örneklerin veya metabolitlerin seçilmesini; dereplikasyon ve moleküler ağ oluşturma gibi yaklaşımlar ise bilinen bileşiklerin erken aşamada tanınarak gereksiz yeniden izolasyonların azaltılmasını sağlamaktadır. Böylece izolasyon ve yapı aydınlatma çalışmaları kimyasal olarak yeni veya biyolojik açıdan daha umut verici bileşiklere yönlendirilebilmektedir. Bu yaklaşım doğal ürün temelli ilaç keşif süreçlerinin daha verimli yürütülmesine katkı sağlamaktadır (Deleray ve diğerleri, 2025).

Bu uygulama alanlarının genişlemesine rağmen metabolomik çalışmaların analitik kapsam, metabolit tanımlama, veri standardizasyonu ve biyolojik doğrulama açısından halen çeşitli sınırlılıkları bulunmaktadır. Bu noktalar aynı zamanda alanın gelecekteki gelişim yönlerini de belirlemektedir.

7. SINIRLILIKLAR VE GELECEK PERSPEKTİFLERİ

Son 5 yıl içinde spektral veritabanlarının sayısının ve kalitesinin çok hızlı bir şekilde artması, MS temelli metabolomik için son derece olumlu bir gelişme olmuştur. Ancak bu büyüme, metabolomikte gerçek bir ilerleme sağlanabilmesi için bir an önce ele alınması gereken başka sorunlar da ortaya çıkarmaktadır. Gelecekte koordineli ve merkezi eylemlerle en iyi şekilde çözülebilecek bazı önemli hususlar göze çarpmaktadır. HMDB ve METLIN gibi bileşik odaklı veritabanlarında bildirilen bilinen metabolitlerin yalnızca %5-10'unda açıklamalı spektral veriler bulunmaktadır. Bu sorunu çözmek amacıyla, özgün kimyasal standartlardan elde edilen MS, MS/MS ve MSn spektrumlarındaki önemli artış, organik kimya ve metabolomik gruplarını bir araya getiren ve muhtemelen hem akademik sektörü hem de ticari şirketleri kapsayan uluslararası bir girişim aracılığıyla en iyi şekilde ele alınmalıdır. Buna ilave olarak matris etkileri, düşük konsantrasyon kaynaklı iyon baskılanması ve numune hazırlama protokollerinin matrise göre optimize edilmesi önem taşımaktadır.

Hedefsiz metabolomik çalışmalarda doğal olarak oluşan bilinmeyen metabolitlerin (yani, daha önce keşfedilmemiş olanların) varlığı yadsınamaz olsa da, bu oluşumun ürün/fragman anotasyonundaki hatalar ve sinyal/ gürültü oranı nedeniyle abartılı bir şekilde değerlendirilip değerlendirilmediği belirsizdir. Bu sorun, referans maddelerin tüm ürün ve fragman türlerini içeren, iyi anotlanmış kütle spektrumlarıyla karakterize edilen yeni nesil metabolomik veritabanları sayesinde kısmen çözülebilir. Bu bağlamda, NIST 14 ve mzCloud, pozitif ve negatif modlarda ürünlerin MS^n spektrumlarını oluşturmaya başlamıştır. Ayrıca, ürün oluşumunun çeşitliliğini gösteren özgün kimyasal standartlardan tam tarama (MS1) spektral verilerinin kaydedilmesi, LC/MS tabanlı hedefsiz metabolomik çalışmalarda

mzRT özelliklerinin anotasyonunu ele alacak hesaplamalı yöntemlerin geliştirilmesini mümkün kılacaktır. İzotopik veritabanlarının daha da genişletilmesi, spektrumları tahmin etmek ve açıklamak için hesaplama araçlarının sürekli geliştirilmesini gerektirecektir. Bazı lipit spektrumlarının tahmini makul ölçüde başarılı olsa da (çünkü bunlar tutarlı vücut parçalarından oluşur), tahmin başarısı çoğu metabolit sınıfı için hâlâ hatalıdır; bu sınıflarda, in silico parçalayıcılar hâlâ gerçekte tespit edilenden daha fazla fragman tahmin etmektedir. Kuantum kimyası yöntemlerinin etkinliği henüz araştırılmamıştır.

Metabolomikte standardizasyonun rolüyle bağlantılı olarak spektral verilerin standardizasyonunun rolü, artıları ve eksileriyle birlikte tartışılan bir konudur. Belirli bir veritabanı içindeki spektral standardizasyonun (örneğin, mzCloud ve METLIN) kesinlikle yararlı olmasına rağmen, veri toplama yöntemlerindeki çeşitlilik de metabolit tanımlaması açısından faydalıdır; çünkü bu, farklı analitik koşullar arasında görülen farklı ve ortak parçalanma süreçlerini ortaya çıkarabilir. Kamuya açık veritabanları genellikle, metabolomik topluluğunun analitik açıdan çeşitlilik gösteren doğasını yansıtacak şekilde, çok sayıda farklı analitik yöntem uygulayan birçok farklı laboratuvarda toplanmıştır. Bu nedenle, belirli bir iyonlaşma kaynağı, kütle analizörü ve/veya parçalanma tekniği kullanılarak spektrum toplamanın standardizasyonu, muhtemelen grupların sadece küçük bir yüzdesi için yararlı olacaktır. Bunun yerine, kullanıcıların LC/MS tabanlı hedefsiz metabolomik çalışmalarda istedikleri verileri seçebilmelerini sağlamak için yüksek kaliteli veri düzenleme ve gelişmiş arama özellikleri, standardizasyon kadar veya ondan daha önemlidir.

GC/MS'de, GC'nin kuadrupol-Orbitrap veya Q-TOF gibi yüksek çözünürlüklü, yüksek hassasiyetli kütle analizörlerine bağlandığı yeni cihaz düzenlemelerinin ortaya çıkmasıyla birlikte, kütle hassasiyetindeki farklılıklar ve kütle

spektrumlarının benzerlik puanlarını etkileyebilecek fragman iyonlarının göreceli yoğunlukları nedeniyle mevcut kütüphanelerin (örn. NIST) yeniden gözden geçirilmesi gerekebilir. Buna ek olarak, metabolomik alanında kullanımının artması muhtemel olan farklı CI-MS teknikleriyle birleştirilmiş GC için henüz kapsamlı bir spektrum koleksiyonu mevcut değildir. Bu gelişmeler, metabolomiğin doğal ürünlerin kimyasal karakterizasyonundan kalite kontrolüne ve biyoaktif bileşik keşfine kadar uzanan uygulamalarının daha güvenilir, bütüncül ve öngörücü hâle gelmesini sağlayacaktır (Vinaixa ve diğerleri, 2016).

8. SONUÇ

Metabolomik, genlerden, transkriptlerden ve proteinlerden elde edilen üst düzey biyokimyasal bilgileri tamamlayarak, mevcut metabolizma genomik rekonstrüksiyonlarını genişleten ve hücresel yolları biyolojik mekanizmalarla ilişkilendirerek hücre biyolojisi, fizyoloji ve tıp alanlarındaki anlayışımızı geliştiren kapsamlı bir çalışma alanıdır. Hedefli, hedefsiz ve yarı hedefli stratejilerin uygun numune hazırlama, kromatografik ve spektroskopik yöntemler ile kemometrik analizlerle birleştirilmesi sayesinde, doğal ürünlerin kimyasal profillerini netleştirmek, kalite ve menşe farklılıklarını tespit etmek ve potansiyel biyobelirteçleri bulmak artık mümkündür.

Tıbbi aromatik bitkilere dayalı ürünler, her zaman çeşitli semptomları tedavi etmek için birer çare olarak lanse edilmiştir ve günümüzde bile dünya nüfusunun büyük bir kısmı, sağlık hizmetlerinin başlıca kaynağı olarak bitkisel ilaçlara güvenmektedir. Bazı kırsal bölgelerde, bitkisel ilaçlara dayalı geleneksel ilaçlar hâlâ sağlık hizmetlerinin tek kaynağı olmaya devam etmektedir. Bugün bile kullandığımız modern ilaçların

neredeyse %30'u aslında doğal ürünlerden elde edilmektedir ve şu anda piyasaya sürülmek üzere onay sürecindedir. Şu anda, tıbbi aromatik bitkilerin metabolizmasını incelemek için genomik ve metabolomik alanlarındaki bütünleştirici yaklaşımların uygulandığı yeni bir aşamanın başındayız. Bu yaklaşımlar, bitkisel ilaçlarla ilgili en az iki ana konudaki anlayışımızı dönüştürmeye başlamıştır:

(1) tıbbi öneme sahip birçok bitki ikincil metabolitinin biyosentezi ve yolak düzenlenmesi ile bunların biyobelirteç odaklı ilaç keşfi ve geliştirilmesinde kullanılması,

(2) bu bitkisel bileşenlerin çoğunun insan metabolizması ve sağlığı üzerindeki etki mekanizması. Bitki metabolomikleri, tıbbi aromatik bitkilerin fitokimyasal bileşen yelpazesine ilişkin kapsamlı bir anlayış sağlar ve bu yaklaşım, tıp bilimi, sentetik biyoloji vb. dahil olmak üzere geniş bir uygulama yelpazesinde kullanılmaktadır.

Analitik kimya, hesaplama ve biyoteknolojideki ilerlemeler, geniş metabolit profillemesi için en yeni metodolojilerin son zamanlarda geliştirilmesine yol açmıştır. Özellikle HPLC, GC-MS, NMR ve LC-MS/HRMS gibi analitik sistemlerin birbirini tamamlayıcı şekilde kullanılması, tanımlamanın güvenilirliğini artırmaya ve metabolit tespit alanını genişletmeye yardımcı olmaktadır.

Metabolom verileriyle yönlendirilen genomik yaklaşımlara (sistem biyolojisi) farklı geniş kapsamlı metabolit profilleme yöntemlerinin entegre edilmesi, metabolik ağların düzenlenmesine ilişkin anlayışımızda bir değişim getirecek ve dolayısıyla tıbbi aromatik bitkilere dair anlayışın gelişmesini kolaylaştıracaktır. Geleceğe yönelik tanı araçları olarak hem metabolomik hem de proteomik, metabolit-hastalık ve protein-hastalık ilişkilerinin verimli bir şekilde yorumlanması ve anlaşılması için umut vaat eden stratejiler olabilir ve bu da

terapötik izlemede bir devrime yol açabilir. Bu bilgi selinde hem zorluklar hem de ileri araştırmalar için yeni yollar görüyoruz. Daha fazla sayıda metabolitin profillemesi ve karakterizasyonu için daha hızlı, daha bilgilendirici ve kapsamlı analitik yaklaşımlar geliştirilmesine acil bir ihtiyaç olduğu düşünülmektedir; bu zorluklar, metabolit anotasyonu, de novo yolak rekonstrüksiyonu ve doğal varyasyon analizi için hesaplamalı metabolomik stratejilerin geliştirilmesiyle de aşılabilir. Doğal ürünlerin ilaç adayları kaynağı olarak uzun geçmişi ve potansiyeli açıkça kabul edilmektedir; ancak bitkisel ilaçlar üzerinde, terapötik etkinlikleriyle ilgili iddialarda bulunulmadan önce kimyasal bileşimlerine ilişkin titiz çalışmalar ve klinik denemeler de dahil olmak üzere daha yoğun bir inceleme yapılması gerekmektedir.

KAYNAKÇA

Baharum, S. N., AbouZid, S., Ahmed, H., Hamezah, H. S., Aziz, H., Ghareeb, D. A., … Jantan, I. (2026). Recent advances in metabolomics approaches in identification of anti-inflammatory natural products for development of drugs to treat inflammation-associated disorders. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, *198*, 118750. doi:10.1016/j.trac.2026.118750

Balakrishnan, J., Kannan, S., Arivazhagan, G., Ramachandran, N. ve Sundarasamy, V. G. (2025). Understanding the interconnected roles of gut microbiota and metabolomic profiles in alcoholic liver disease pathophysiology and their potential for innovative treatment strategies. *Medicine in Microecology*, *26*, 100154. doi:10.1016/j.medmic.2025.100154

Bi, S., Liu, Z., Wu, H., Yang, D., Wu, L., Wei, M., … Wang, Z. (2026). An integrated strategy of UPLC-Q/TOF MS-based untargeted metabolomics and targeted separation for identifying chemical markers of Fritillaria ussuriensis Maxim from different sources. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, *280*, 117588. doi:10.1016/j.jpba.2026.117588

Deleray, V., Dorrestein, P. C. ve Avalon, N. E. (2025). Molecules to medicine: advances in metabolomics for natural product drug discovery. *Current Opinion in Biotechnology*, *96*, 103373. doi:10.1016/j.copbio.2025.103373

Fiamegos, Y. C., Nanos, C. G., Vervoort, J. ve Stalikas, C. D. (2004). Analytical procedure for the in-vial derivatization—extraction of phenolic acids and flavonoids in methanolic and aqueous plant extracts followed by gas chromatography with mass-selective

detection. *Journal of Chromatography A*, *1041*(1–2), 11–18. doi:10.1016/j.chroma.2004.04.041

He, F., Wang, R., Xu, Y., Chen, Y., Xiang, F., Wang, Z., … Yang, Y. (2026). Identification of metabolomics biomarkers of coenzyme Q10 in the improvement of dyslipidemia using serum non-targeted and targeted metabolomics. *Metabolism and Diseases*, *1*(2), 100025. doi:10.1016/j.metdis.2026.100025

Jayan, H., Yin, L., Liu, T., Zhou, R., Sun, C., Zou, X. ve Guo, Z. (2026). Applications of metabolomics in safety and quality analysis in plant-based food. *Food Control*, *187*, 112160. doi:10.1016/j.foodcont.2026.112160

Ju, J., Li, Y., Liu, H. ve Zhang, Y. (2026). Comparative metabolic profiling of different cherry tomato cultivars reveals phytochemical diversity through widely targeted UPLC-MS/MS metabolomics. *Food Chemistry*, 151389. doi:10.1016/j.foodchem.2026.151389

Lee, K.-M., Jeon, J.-Y., Lee, B.-J., Lee, H. ve Choi, H.-K. (2017). Application of Metabolomics to Quality Control of Natural Product Derived Medicines. *Biomolecules & Therapeutics*, *25*(6), 559–568. doi:10.4062/biomolther.2016.249

Mikropoulou, E. V., Basdeki, A. ve Halabalaki, M. (2026). Metabolism and bioavailability aspects of natural products of plant origin using mass spectrometry-based and metabolomic approaches. *Natural Product Reports*, *43*(6), 1130–1180. doi:10.1039/D5NP00022J

Rauf, A., Olatunde, A., Akram, Z., Hemeg, H. A., Khalil, A. A., Shariati, M. A., … Kim, S.-H. (2025). Metabolomic-based promising technique for fruit-based natural products

analysis. *Food Chemistry: X*, *32*, 103374. doi:10.1016/j.fochx.2025.103374

Sarkar, J., Singh, R. ve Chandel, S. (2025). Understanding LC/MS-Based Metabolomics: A Detailed Reference for Natural Product Analysis. *PROTEOMICS – Clinical Applications*, *19*(1). doi:10.1002/prca.202400048

Sasidharan, S., Chen, Y., Saravanan, D., Sundram, K. ve Latha, L. (2010). Extraction, Isolation And Characterization Of Bioactive Compounds From Plants' Extracts. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, *8*(1). doi:10.4314/ajtcam.v8i1.60483

Schmidtke, L. M., Jia, W., Huang, X., Zheng, L. ve Donald, W. A. (2026). Ambient and direct mass spectrometry for untargeted metabolomics: experimental design, preprocessing and data modelling. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, *203*, 119000. doi:10.1016/j.trac.2026.119000

Solihah, I., Garmana, A. N., Happyana, N. ve Insanu, M. (2026). Metabolomics-guided natural product discovery for degenerative diseases: Chemometric strategies, bioactive marker validation, and methodological challenges. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *204*, 119951. doi:10.1016/j.biopha.2026.119951

Tsao, R., Yang, R., Xie, S., Sockovie, E. ve Khanizadeh, S. (2005). Which Polyphenolic Compounds Contribute to the Total Antioxidant Activities of Apple? *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *53*(12), 4989–4995. doi:10.1021/jf048289h

Tsugawa, H., Rai, A., Saito, K. ve Nakabayashi, R. (2021). Metabolomics and complementary techniques to investigate the plant phytochemical cosmos. *Natural*

Product Reports, *38*(10), 1729–1759. doi:10.1039/D1NP00014D

Twaij, B. M. ve Hasan, M. N. (2022). Bioactive Secondary Metabolites from Plant Sources: Types, Synthesis, and Their Therapeutic Uses. *International Journal of Plant Biology*, *13*(1), 4–14. doi:10.3390/ijpb13010003

Vicente, J., Kist, V., Mega, C. P., Rossato, O. B., de Oliveira Veloso, G. ve de Carvalho, M. G. (2026). Spectroscopy-driven authentication of agro-industrial products: A comprehensive review of NMR, FT-IR, NIR and Chemometric workflows. *Food Chemistry*, *513*, 148982. doi:10.1016/j.foodchem.2026.148982

Vinaixa, M., Schymanski, E. L., Neumann, S., Navarro, M., Salek, R. M. ve Yanes, O. (2016). Mass spectral databases for LC/MS- and GC/MS-based metabolomics: State of the field and future prospects. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, *78*, 23–35. doi:10.1016/j.trac.2015.09.005

Wang, D.-G., Hu, J.-Q., Wang, C.-Y., Liu, T., Li, Y.-Z. ve Wu, C. (2025). Exploring microbial natural products through NMR-based metabolomics. *Natural Product Reports*, *42*(9), 1459–1488. doi:10.1039/D4NP00065J

Wu, Y., Du, S., Cai, Z., Li, S. ve Wang, Y. (2026). A chemical derivatization-based metabolomics approach integrating untargeted and targeted analysis using liquid chromatography-high resolution mass spectrometry. *Microchemical Journal*, *230*, 119743. doi:10.1016/j.microc.2026.119743

ELECTROCHEMICAL METHODS IN SENSOR TECHNOLOGIES

Songül ŞEN GÜRSOY[1]

1. INTRODUCTION

Sensors are devices capable of detecting changes in physical environments such as substance concentration, light, temperature, motion, and pressure and converting these detected data into electrical signals [1]. Sensors transmit these collected data to a controller or computer by converting them into electrical signals via a transducer. These data are subsequently transformed into meaningful information or utilized to control a system. Sensors perform both measurements and status detections. Additionally, in certain applications, they trigger operations to prepare the system for the next state.

The operational mechanism of sensors consists of three fundamental stages: sensing, transduction, and transmission. During the sensing phase, the material on or within the sensor is exposed to changes such as substance concentration, light, temperature, motion, and pressure. This change induces a variation in the sensor's transducer structure, such as current, voltage, charge, or resistance. The resulting change is then transmitted to the connected controller and processed.

Sensors are among the fundamental building blocks of technology and industrial automation—arguably the most crucial ones. In a world without sensor systems, the existence of smart devices, robotic systems, and today's indispensable resource,

[1] Prof. Dr, Burdur Mehmet Akif Ersoy University, Faculty of Arts and Sciences, ORCID: 0000-0002-9506-9822.

artificial intelligence, would be unthinkable. In industrial settings, robotic systems enable factories to operate continuously without human intervention, thereby increasing efficiency and ensuring consistent product quality. Furthermore, the operation of sensor-based safety systems enables people to live in peace and security as a society. Various examples can be given of safety systems; for instance, airbags deploying during collisions and lane-keeping assistants in automobiles are two examples. Odor-sensitive acoustic alarms capable of detecting natural gas leaks in homes and systems, providing early warnings of bomb attacks during wartime, serve as further examples. The smart home lifestyle utilized in modern residences enhances human life while also providing immense comfort. Examples include doors and lights that open automatically upon recognizing the homeowner or registered individuals, remote-operated ovens, dishwashers, and washing machines, and refrigerators that emit audible warnings when left open. Wearable devices, such as smartwatches equipped with step counters, pulse monitors, and blood pressure monitors, also facilitate our daily lives. Moreover, thanks to their data-collection capabilities, sensors enable billions of devices to communicate with one another, ensuring instant access to information from anywhere in the world.

1.1. The Role of Electrochemical Approaches in Sensor Technology

To date, numerous analytical techniques such as surface plasmon resonance [2], chromatography (HPLC, GC) [3], spectrophotometry (UV-Vis, FTIR, Raman) [4], mass spectrometry (LC-MS) [citation], and electrochemical methods [5, 6] have been employed for the determination of chemical compounds. In addition, many of these commercial methods require expensive equipment, complex sample preparation procedures, and specialized personnel capable of conducting analyses. While these instrumental methods offer high accuracy

and precision, particularly for residue analyses, much faster, cheaper, and more portable alternative methods are increasingly preferred. Electrochemical sensors step in precisely at this stage due to their advantages in collecting rapid qualitative and quantitative data, thereby acquiring a steadily growing importance. Among the advantages of electrochemical sensors over other analytical techniques are the ability to work with minimal sample volumes, high sensitivity and selectivity, real-time analytical capabilities, and the potential to eliminate sample preparation steps [7].

To summarize the advantages of electrochemical methods over other instrumental techniques in terms of key analytical parameters, device size, and miniaturization, potential is the key advantage. From this perspective, because electrochemical techniques rely on electrochemical conversion and electron transfer, signal generation occurs directly on the electrode surface. This allows the system to be scaled down to micro- and nanoscale dimensions without requiring optical components (such as lamps, monochromators, detectors, etc.) as seen in other techniques. Other instrumental methods the most frequently used among them being spectroscopic and chromatographic devices, particularly MS-integrated systems, contain vacuum pumps, high-power light sources, and complex column ovens. Therefore, they are generally large, heavy, and benchtop devices. From a cost-control and consumable-advantage perspective, disposable sensor chips can be mass-produced at very low cost using screen-printed electrodes (SPEs) via electrochemical techniques. Since potentiostat/galvanostat circuits can be miniaturized down to smartphone dimensions or small integrated circuits, the core device cost is also quite low. Conventional instrumental devices entail high initial investment and operational expenses because they require high-purity mobile phases, carrier gases, and expensive consumables such as columns.

When evaluated in terms of sample pretreatment requirements and real-time analysis, electrochemical techniques can provide reliable measurements even in turbid, colored, or particulate-containing matrices (e.g., whole blood, wastewater, milk). Particularly when potentiometric and pulse voltammetric techniques are used, these techniques do not directly affect the results. Thanks to this feature, continuous, real-time monitoring can be performed at the point of care or on-site/in the field. In spectroscopic methods, sample turbidity causes light scattering, whereas in chromatographic systems, particulates clog the column. Consequently, time-consuming, costly, and laborious pretreatments such as centrifugation, filtration, and solid-phase extraction are mandatory. Beyond all these advantages, perhaps the most important ones are analytical sensitivity and selectivity. Methods such as stripping voltammetry provide extraordinary detection limits (LOD) down to part-per-billion (ppb) or part-per-trillion (ppt) levels by preconcentrating the analyte on the electrode surface. Selectivity can be adjusted very easily and precisely using specific bioreceptors (DNA, microorganisms, enzymes, aptamers, etc.) or molecularly imprinted polymers (MIPs) bound to the electrode surface. Achieving comparable sensitivities requires utilizing much more complex and expensive systems such as LC-MS/MS. Table 1 presents the performance comparison of electrochemical sensors with other analytical techniques

Table 1. Performance comparison of electrochemical sensors with other analytical techniques.

Analytical Criterion	Electrochemical Sensors	Chromatographic Methods (HPLC/GC)	Spectroscopic Methods (UV-Vis/FTIR)	Mass Spectrometry (MS)
Device Size / Portability	Excellent	Poor	Moderate	Poor
Analysis Time	Within seconds/minutes	10 – 45 minutes	Within seconds	Within minutes
Turbid/Colored Sample Analysis	Can analyze directly	Pre-cleaning/Filtration required	Causes interference	Pre-cleaning generally required
Capital & Operational Cost	Very low	High	Moderate to High	Very high
Continuous / In Vivo Monitoring	Suitable (Can be implanted in tissues/vessels)	Unsuitable	Unsuitable	Unsuitable

1.2. Comparison of Electrochemical Sensors with Other Transduction Sensing Methods

Compared with optical, thermal, and mass-sensitive (piezoelectric) methods, which are among the most frequently used transduction methods in sensors, electrochemical methods offer advantages in cost, portability, and compatibility with turbid samples, while potentially having disadvantages in sensitivity or stability in certain situations. Table 2 presents a comparison of these methods based on fundamental analytical performance criteria.

Table 2. Comparative analytical performance criteria of electrochemical sensors against other sensing principles (optical, thermal, mass-sensitive, etc.).

Analytical Criterion	Electrochemical	Optical (Fluorescence, SPR, etc.)	Mass-Sensitive (QCM, SAW)	Thermal (Calorimetric)
Sensitivity	High (Especially in amperometry)	Very High (Can reach single-molecule level)	High	Low to Moderate
Selectivity	High (Via enzymatic/potential selection)	Very High (Via wavelength and specific dyes)	Moderate (Dependent on coating layer)	Low (General heat change)
Linearity Range	Wide	Wide	Wide	Narrow to Moderate
Matrix Turbidity Effect	Unaffected (Blood, muddy water, etc. can be measured directly)	Severely Affected (Optical interference/scattering occurs)	Unaffected	Unaffected
Cost & Portability	Very Low Cost / Portable	High Cost / Devices are generally large	Moderate Cost / Portable systems available	Moderate Cost / Portability is limited
Reusability (Stability)	Low (Risk of electrode poisoning/passivation)	High	Moderate to High	High

The greatest advantage of electrochemical methods is their insensitivity to matrix effects such as turbidity and color, alongside their portability enabled by reduction to the microchip level. Their primary disadvantage is the loss of stability over time due to the passivation of the electrode surface. Optical methods,

on the other hand, can achieve much lower limits of detection (LODs). However, optical components such as lasers and detectors render the system both expensive and laboratory-dependent. Meanwhile, mass-sensitive methods (QCM) require no chemical processing because they directly measure the mass increase created solely by molecules binding to the surface; however, they are excessively sensitive to changes in environment temperature and viscosity. Thermal methods measure the heat of the reaction. Although unaffected by sample turbidity, their selectivity and sensitivity are low because they are susceptible to even slight changes in ambient temperature. Due to the difficulty of maintaining a constant operating temperature, they are a less advantageous method than electrochemical approaches.

2. ELECTROCHEMICAL SENSING METHODS

2.1. Potentiometry

Potentiometry is a method in which the potential difference between a working electrode and a reference electrode is measured. During this process, current approaches zero. The obtained signal corresponds logarithmically with ion concentration. It is a method utilized in pH measurements indicating precise acidity and alkalinity levels; in calculating end-points in dark or colored solutions where colored indicator solutions cannot be employed; in active ingredient and raw material quantity determinations within the pharmaceutical industry; and in environmental analyses for determining heavy metal ion concentrations or quantifying fluorine, cyanide, or chlorine amounts in water samples.

2.2. Amperometry

Amperometry is an electrochemical method in which the electrical current flowing at a constant potential is measured. The resulting current arises from the oxidation or reduction of electroactive species in proportion to their concentrations. Devices measuring blood glucose levels in the blood generally operate on amperometric principles. It is a method utilized in environmental analyses to detect the amount of oxygen or harmful ions within water or wastewater, as well as in amperometric titration processes where certain end-points are identified via current changes.

2.3. Voltammetry

Voltammetry is an electrochemical method where the applied potential is systematically varied while measuring current. Sub-types of voltammetry cyclic voltammetry and differential pulse voltammetry allow more detailed analyses of redox behaviors within solutions. Furthermore, enabling the detection of trace amounts of substances in solutions, these methods are utilized quite frequently in sensor studies.

2.4. Electrochemical Impedance Spectroscopy (EIS)

EIS is a method that examines an electrochemical system by measuring its resistance against alternating current across different frequencies. The internal resistance, aging status, and capacity losses of lithium-ion batteries can be analyzed. Corrosions occurring on metal surfaces and, if applied, the quality of protective coatings can also be measured. Appearing mostly in biosensor studies among sensors, this method can precisely detect antibody-antigen and enzyme-substrate interactions.

2.5. Conductometry

Conductometry, a method encountered less frequently in sensor studies, determines the total concentration of ions in a

solution by measuring electrical conductivity. A conductometric sensor operates by applying a small alternating current voltage between electrodes placed inside the solution. Through this, you can measure how easily the electrical current passes through dissolved substances.

3. CONCLUSION

In conclusion, electrochemical detection methods represent a cornerstone of modern sensor technology, offering a unique combination of high sensitivity, rapid response times, low operational costs, and exceptional compatibility with complex matrices. As detailed in this chapter, while optical, thermal, and mass-sensitive transduction mechanisms provide specific analytical advantages, electrochemical platforms stand out due to their seamless adaptability to microchip miniaturization and point-of-care testing without the need for extensive sample pretreatment. Although challenges such as electrode fouling and long-term signal stability remain, continuous advancements in surface functionalization particularly through the integration of molecularly imprinted polymers (MIPs) and nanostructured materials are significantly enhancing their selective recognition capabilities. Consequently, electrochemical sensors continue to bridge the gap between laboratory-based analytical chemistry and real-time, on-site diagnostics across biomedical, environmental, and industrial applications.

REFERENCES

[1] F.R. Simões, M.G. Xavier, Electrochemical sensors, *Nanosci. Appl.* 1 (2017) 155–178.

[2] M.L. Yola, T. Eren, N. Atar, Molecular imprinted nanosensor based on surface plasmon resonance: application to the sensitive determination of amoxicillin, *Sens. Actuators B Chem.* 195 (2014) 28–35. https://doi.org/10.1016/j.snb.2014.01.011

[3] L. Sun, L. Jia, X. Xie, K. Xie, J. Wang, J. Liu, L. Cui, G. Zhang, G. Dai, J. Wang, Quantitative analysis of amoxicillin, its major metabolites and ampicillin in eggs by liquid chromatography combined with electrospray ionization tandem mass spectrometry, *Food Chem.* 192 (2016) 313–318. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.07.028

[4] K.A. Attia, M.W. Nassar, M.B. El-Zeiny, A. Serag, Different spectrophotometric methods applied for the analysis of binary mixture of flucloxacillin and amoxicillin: A comparative study, *Spectrochim. Acta Part A* 161 (2016) 64–69. https://doi.org/10.1016/j.saa.2016.02.028

[5] L.H. Shen, H.N. Wang, P.J. Chen, C.X. Yu, Y.D. Liang, C.X. Zhang, The analytical determination and electrochemiluminescence behavior of amoxicillin, *J. Food Drug Anal.* 24 (2016) 199–205. https://doi.org/10.1016/j.jfda.2015.09.002

[6] N. Thapliyal, R.V. Karpoormath, R.N. Goyal, Electroanalysis of antitubercular drugs in pharmaceutical dosage forms and biological fluids: A review, *Anal. Chim. Acta* 853 (2015) 59–76. https://doi.org/10.1016/j.aca.2014.09.054

[7] S. Pardeshi, R. Dhodapkar, Advances in fabrication of molecularly imprinted electrochemical sensors for

detection of contaminants and toxicants, *Environ. Res.* 212 (2022) 113359. https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.113359.

KİMYA ALANINDA GÜNCEL KONULAR VE AKADEMİK DEĞERLENDİRMELER

yaz
yayınları

YAZ Yayınları
M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar / AFYONKARAHİSAR
Tel : (0 531) 880 92 99
yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com