



T.C.
BATMAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

BOR KATKILI ELMAS ELEKTROT İLE VİNDESİN'İN ELEKTROANALİTİK
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ VE MİKTAR TAYİNİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Buse Nur TİNGAZ

Danışman
Dr.Öğr.Üyesi Günay ÖNAL

Ağustos-2023
BATMAN
Her Hakkı Saklıdır

TEZ KABUL VE ONAYI

Buse Nur TİNGAZ tarafından hazırlanan "Bor katkılı elmas elektrot ile vandesin'in elektroanalitik özelliklerinin incelenmesi ve miktar tayini" adlı tez çalışması 14/08/2023 tarihinde aşağıdaki jüri üyeleri tarafından oy birliği ile Batman Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Başkan

Prof.Dr. Abdulkaidr LEVENT

Danışman

Dr.Öğr.Üyesi Günay ÖNAL

Üye

Doç.Dr. Pınar TALAY PINAR

İmza

Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Prof. Dr. Osman PAKMA
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

Bu tez çalışması Batman Üniversitesi Bilimsel araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından BTÜBAP-2023-YL-06 [D6] nolu proje ile desteklenmiştir. Desteklerinden dolayı teşekkür ederiz.

TEZ BİLDİRİMİ

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

DECLARATION PAGE

I hereby declare that all information in this document has been obtained and presented in accordance with academic rules and ethical conduct. I also declare that, as required by these rules and conduct, I have fully cited and referenced all material and results that are not original to this work.

İmza

Buse Nur TİNGAZ

14.08.2023

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BOR KATKILI ELMAS ELEKTROT İLE VİNDESİN'İN ELEKTROANALİTİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ VE MİKTAR TAYİNİ

Buse Nur TİNGAZ

**BATMAN ÜNİVERSİTESİ LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI**

Danışman: Dr.Öğr.Üyesi Günay ÖNAL

2023, ... Sayfa

Jüri

**Dr.Öğr. Üyesi Günay ÖNAL
Prof. Dr. Abdulkadir LEVENT
Doç. Dr. Pınar TALAY PINAR**

Bu tez çalışmasında, ilk defa vinka alkaloidlerinden olan Vindesin ilacının bor katkılı elmas (BDD) elektrot yüzeyinde, Döngüsel voltametri (CV) tekniği ile elektrokimyasal özellikleri incelenmiştir. Kare-dalga adsorptif sıyırma (SW-AdS) voltametri tekniği ile de miktar tayini araştırılmıştır. Farklı destek elektrolitler ve farklı pH değerlerinde incelemeler yapılmış, çalışılacak destek elektrolit ortamı ve pH değeri belirlenmiştir. Çalışma koşulları optimize edilmiş ve pH üzerinde anyonik, nötr ve katyonik (SDS, TRT X-100, CTAB) sürfaktanların etkisi araştırılmıştır. Vindesin maddesinin çalışma ortamı olarak, SDS içeren Britton-Robinson (BR, pH 2.0) tampon ortamı seçilmiştir. SW-AdS voltametri tekniğiyle yapılan miktar tayin çalışmalarında gözlenebilirlik sınırı (LOD 0.00675 μM) ve tayin alt sınırı (LOQ 0.0225 μM) hesaplanmıştır. Geliştirilen bu yöntemin farmasötik numuneye uygulanabilirliği test edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Bor katkılı elmas elektrot, İlaç, Sürfaktan, Vindesin, Voltametri

ABSTRACT

MS THESIS

INVESTIGATION OF THE ELECTROANALYTICAL PROPERTIES AND QUANTITY OF VINDINE WITH BORON DOUPTEED DIAMOND ELECTRODE

Buse Nur TİNGAZ

**INSTITUTE OF GRADUATE STUDIES
OF BATMAN UNIVERSITY
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE
IN CHEMISTRY**

Advisor: Dr.Öğr.Üyesi Günay ÖNAL

2023, ... Pages

**Jury
Asst. Prof. Dr. Günay ÖNAL
Prof. Dr. Abdulkadir LEVENT
Assoc. Prof. Dr. Pınar TALAY PINAR**

In this thesis study, for the first time, the electrochemical properties of the drug Vindesine, one of the vinca alkaloids, were examined on the boron doped diamond (BDD) electrode surface using the Cyclic voltammetry (CV) technique. Quantification was also investigated by square-wave adsorptive stripping (SW-AdS) voltammetry technique. Different supporting electrolytes and different pH values were investigated, and the supporting electrolyte medium and pH value to be studied were determined. The working conditions were optimized and the effects of anionic, neutral and cationic (SDS, TRT X-100, CTAB) surfactants on pH were investigated. Britton-Robinson (BR, pH 2.0) buffer medium containing SDS was chosen as the working medium of the vindesine substance. Observability limit (LOD 0.00675 μM) and detection lower limit (LOQ 0.0225 μM) were calculated in quantification studies performed with SW-AdS voltammetry technique. The applicability of the developed method to the pharmaceutical sample has been tested.

Keywords: Boron Doped Diamond Electrode, Drug, Surfactant, Vindesine, Voltammetry

ÖNSÖZ

Yüksek lisans tez serüvenimde, her anımda desteğini, emeğini, tecrübesini, zor zamanlarımda, sıkışıp kaldığımda bana yol gösteren çok değerli tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Günay ÖNAL'a sonsuz teşekkür ederim.

Çalışmalarımda yardımlarını ve tecrübelerini esirgemeyen Prof. Dr. Abdulkadir LEVENT'e sonsuz teşekkür ederim.

Çalışmalarımda desteğini esirgemeyen Doktora Öğrencisi Mehmet ASLAN'a ve yüksek lisans arkadaşım Abdulkadir KILIÇ'a çok teşekkür ederim.

Yüksek lisans kabulümden, son günüme kadar desteğini, ilgisini bir an bile eksik etmeyen değerli dayım Dr. Öğr. Üyesi Reşit UĞRAN'a teşekkür ederim.

Aldığım her kararda yanımda duran, zor zamanımda beni destekleyen değerli annem, babam, kız kardeşim, dayım Fatih UĞRAN'a ve eşim Gökhan KALKAN'a çok teşekkür ederim.

Buse Nur TİNGAZ
BATMAN-2023

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
ÖNSÖZ	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	3
2.1. Kanser Kemoterapisi ve Antineoplastik İlaçlar	4
2.2. Vinka Alkaloidler	7
2.3. Vindesin	9
2.3.1. Vindesin Üzerinde Yapılan Bilimsel Çalışmalar.....	10
2.4. Elektrokimya.....	13
2.5. Elektrokimyasal Yöntemler	14
2.6. Polarografi	16
2.7. Voltametri	16
2.7.1. Döngüsel Voltametri.....	17
2.7.2. Puls Voltametri Teknikler.....	19
2.7.2.1. Normal Puls Voltametri	19
2.7.2.2. Diferansiyel Puls Voltametri	20
2.7.2.3. Kare Dalga Voltametri.....	20
2.7.3. Sıyırma Voltametrisi.....	21
2.7.3.1. Anodik Sıyırma Voltametri	21
2.7.3.2. Katodik Sıyırma Voltametri.....	22
2.7.3.3. Adsorptif Sıyırma Voltametri	22
2.7.3.4. Potansiyometrik Sıyırma Voltametri	23
2.8. Voltametrizde Kullanılan Elektrotlar	24
2.8.1. Referans Elektrot	25
2.8.2. Yardımcı Elektrot	25
2.8.3. Çalışma Elektrotu	26
3. MATERYAL VE YÖNTEM	29
3.1. Kullanılan Malzemeler	29
3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler	29
3.3. Çözeltilerin Hazırlanışı	30

3.3.1. Vindesin Çözeltilisinin Hazırlanışı	30
3.3.2. Destek Elektrolit Çözeltilerinin Hazırlanışı.....	31
3.3.3. Sürfaktan Çözeltilerinin Hazırlanışı	31
3.5. Voltametrik Teknik.....	32
3.5.1. Voltametrik Tekniğin Gerçek Numunelerde Uygulanması	33
4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	34
4.1. Vindesin'in BDD Elektrot Üzerinde Elektrokimyasal Davranışın İncelenmesi ..	34
4.1.1. Döngüsel Voltametri.....	34
4.1.2. Sıyırma Voltametrisi.....	40
4.1.2.2. Sürfaktan Yükünün Etkisi.....	43
4.1.2.3. Biriktirme / Sıyırma Parametrelerinin Etkisinin İncelenmesi.....	45
4.1.2.4. Kare-Dalga Parametrelerinin Etkisinin İncelenmesi	46
4.2.2. Gerçek Numune Analizlerinin İncelenmesi.....	50
5. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA.....	52
KAYNAKLAR	55
ÖZGEÇMİŞ	62

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

Ag	: Gümüş
Ag / AgCl	: Gümüş / Gümüş klorür
Al₂O₃	: Alüminyumoksit, alümina
C	: Derişim
°C	: Santigrat derece
[Fe (CN)6]^{3- /4-}	: Ferri/ferro hekza siyanat
L	: Litre
M	: Molarite
mM	: Milimolar
μM	: Mikromolar
mL	: Mililitre
mV	: Milivolt
μL	: Mikrolitre
ng	: Naonogram
s	: Saniye
Pt	: Platin
V	: Volt

Kısaltmalar

ABS	: Asetat tampon solüsyonu
AC	: Alternatif akım
APT	: Anodik ön işlem
BDD	: Bor Katkılı Elmas Elektrot
Bias	: Sapma
BR	: Britton Robinson
BSS	: Bağlı standart sapma
CPT	: Katodik ön işlem
CSV	: Katodik sıyırma voltametri
CV	: Döngüsel Voltametri

DC	: Doğru akım
DPV	: Diferansiyel puls voltametri
DME	: Damlayan civa elektrot
E_p	: Pik Gerilimi değeri
GC	: Camsı karbon
HPLC	: Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
I_p	: Pik akımı değeri
LOD	: Gözlenebilirlik sınırı
LOQ	: Tayin alt sınırı
MS	: Kütle spektrometresi
N	: Deney sayısı
PBS	: Fosfat tampon solusyonu
PG	: Kalem grafit
RE	: Referans Elektrot
RIA	: Radyoimmünoanaliz
SWV	: Kare-dalga voltametri
SW-AdSV	: Kare dalga adsorptif sıyırma voltametri
UHPLC	: Ultra yüksek performanslı sıvı kromatografisi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Normal Hücre ve Kanserli hücre (Türkiye kanser enstitüsü 2014)'ten düzenlenmiştir.....	4
Şekil 2.2. Hücre Döngüsü (Canlı bilimi 2018)'den düzenlenmiştir.....	5
Şekil 2.3. Vinca rosea, Rozet Çiçeği(wikipedia)'dan düzenlenmiştir.....	7
Şekil 2.4. Vinka Alkaloidlerin Etki Mekanizması (Önal 2018)'den düzenlenmiştir.....	8
Şekil 2.5. Elektroanalitik yöntemlerin sınıflandırılması (Aslan, 2019) 'dan düzenlenmiştir.....	15
Şekil 2.6. Voltametri'nin sınıflandırılması (Güven 2015)'ten düzenlenmiştir.....	17
Şekil 2.7. Oksitlenmiş ve indirgenmiş formlarının konsantrasyon dağılımı başlangıç gerilimine (a), ileri ve geri taramalar sırasında çiftin formal gerilimine (b, d) ve sıfır reaktif yüzey konsantrasyonunun elde edilmesine karşılık gelen döngüsel bir voltametrik deney sırasında farklı zamanlarda redoks çifti (c) (Wang,.....	19
Şekil 2.8. Uygulanan potansiyel rampasına karşı elde edilen voltamogramlar (http://bilsenbesergil.blogspot.com)'dan düzenlenmiştir.....	24
Şekil 2.9. Çalışma elektrotlarının sınıflandırılması (Karabudak, 2013).	24
Şekil 2.10. Referans elektrot.....	25
Şekil 2.12. Bor Katkılı Elmas Elektrot	26
Şekil 2.13. Elmasın yapısı (http://bilsenbesergil.blogspot.com)'dan düzenlenmiştir.....	27
Şekil 3.1. Autlab, PGSTAT128N Cihazı ve hücre standı.....	29
Şekil 4.1. 1.465×10^{-4} M Vindesin'in APT-BDD elektrot kullanılarak BR tamponu (pH 2.0, 1 mM SDS içeren) içinde üç döngülü voltamogramları (A) Gerilim tarama hızı, 10 mVs^{-1} ; (B) Gerilim tarama hızı, 100 mVs^{-1} . Kesikli çizgili, destek elektroliti.	35
Şekil 4.2. 1.465×10^{-4} M Vindesin'in APT-BDD elektrot kullanılarak BR tamponu (pH 2.0, 1 mM SDS içeren) içinde farklı tarama hızlarındaki ($25\text{-}500 \text{ mVs}^{-1}$) tek döngülü voltamogramları.....	36
Şekil 4.3. 1.465×10^{-4} M Vindesin'in APT-BDD elektrot kullanılarak BR tamponu (pH 2.0, 1 mM SDS içeren) içinde elde edilen; v - I_p , $\sqrt{v}$ - I_p , $\log v$ - $\log I_p$ ve E_p - $\log v$ grafikleri.....	37
Şekil 4.4. 1.465×10^{-4} M Vindesin'in APT-BDD elektrot kullanılarak BR tamponu (pH 2.0, 1 mM SDS içeren) içinde elde edilen (A) 100 mVs^{-1} tarama hızında 5 mM $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3/4}$ in 0,1 M KCl CV 'leri, (B) SW sıyırma voltamogramları. biriktirme süresi 60 sn; birikim gerilimi, 0.0 V. SW değişkenleri: frekans, 15 Hz; adım gerilimi, 4 mV; amplitüd, 70 mV. (C) APT ve CPT 'ye ait impedans spektrumları.....	40
Şekil 4.5. 1.465×10^{-5} M Vindesin 'in APT-BDD elektrot kulanılarak BR tamponları içinde SW voltamogramları; (A): (pH 2.0-7.0), (B): (pH 2 ve pH 8.0-12.0). $E_{acc} = 0.0 \text{ V}$; $t_{acc} = 60 \text{ s}$. SW değişkenleri: $f = 15 \text{ Hz}$; $\Delta E_s = 4 \text{ mV}$; $\Delta E_{sw} = 70 \text{ mV}$...	42
Şekil 4.6. 1.465×10^{-5} M Vindesin 'in farklı destek elektrolitlerinde [BR (pH 2.0), fosfat (pH 2.0, 3.0, 7.4), asetat (pH 4.8)] SW voltamogramları. $E_{acc} = 0.0 \text{ V}$; $t_{acc} = 60 \text{ s}$. SW değişkenleri: $f = 15 \text{ Hz}$; $\Delta E_s = 4 \text{ mV}$; $\Delta E_{sw} = 70 \text{ mV}$	42
Şekil 4.7. 1.465×10^{-5} Vindesin'in sürfaktansız BR (pH 2) ve sürfaktan içeren BR (pH 2) ortamlarında SW voltamogramları. $E_{acc} = 0.0 \text{ V}$; $t_{acc} = 60 \text{ s}$. SW değişkenleri: $f = 15 \text{ Hz}$; $\Delta E_s = 4 \text{ mV}$; $\Delta E_{sw} = 70 \text{ mV}$. (SDS: 5 mM; Triton: X-100; 5 mM ve CTAB: 5mM)	44
Şekil 4.8. 1.465×10^{-6} M Vindesin 'in APT-BDD elektrot kullanılarak BR tamponu (pH 2.0, 1 mM SDS içeren) içinde elde edilen SW-AdSV eğrileri üzerinde	

biriktirme süresi (A) ve biriktirme gerilimi (B) etkisi. SW değişkenleri: $f = 15$ Hz; $\Delta E_s = 4$ mV ; $\Delta E_{sw} = 70$ mV.....	45
Şekil 4.9. 1.465×10^{-6} M Vindesin'in APT-BDD elektrot kullanılarak BR tamponu (pH 2.0, 1 mM SDS içeren) içinde elde edilen SW-AdSV eğrileri üzerinde SW değişkenlerinin (A, adım gerilimi; B, amplitüd; C, frekans) etkisi. $E_{acc} = 0.0$ V; $t_{acc} = 60$ s.....	46
Şekil 4.10. (A) 1.465×10^{-5} M Vindesin'in farklı SDS derişimlerini (0, 0.1, 0.25, 0.50, 1.0, 2.0, 3.0 mM) içeren BR tamponu (pH 2.0) içinde elde edilen SW-AdSV eğrileri. $E_{acc} = 0.0$ V; $t_{acc} = 60$ s. SW değişkenleri: $f = 15$ Hz; $\Delta E_s = 4$ mV ; $\Delta E_{sw} = 70$ mV....	47
Şekil 4.11. (A) Vindesin'in farklı derişimlerinin [(1) 7.33×10^{-8} , (2) 1.46×10^{-7} , (3) 2.19×10^{-7} , (4) 2.93×10^{-7} , (5) 3.66×10^{-7} , (6) 4.39×10^{-7} , (7) 5.13×10^{-7} , (8) 5.86×10^{-7} M] BR tamponu (pH 2.0, 1mM SDS içeren) içerisinde kaydedilen SW-AdSV eğrileri. $E_{acc} = 0.0$ V; $t_{acc} = 60$ s. SW değişkenleri: $f = 15$ Hz; $\Delta E_s = 4$ mV ; $\Delta E_{sw} = 70$ mV. Kesikli çizgili, destek elektroliti. Ek (B): $i_p / C_{Vindesin}$ eğrisi.....	49

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Vindesin'in Genel Özellikleri ve Yapısı (wikipedia)'dan düzenlenmiştir... 9	
Çizelge 2.2. Vindesin tayini ile ilgili daha önce literatürde bildirilen bazı voltametrik yöntemler. 13	13
Çizelge 3.1. Deneylerde kullanılan kimyasal maddeler 30	30
Çizelge 4.1. Vindesin tayini için voltametrik yöntem ile elde edilen en iyi deneysel ve aletsel değişkenler..... 48	48
Çizelge 4.2 Vindesin (sülfat tuzu şeklinde) içeren flakonlarda voltametrik yöntem analiz bulguları 51	51



1. GİRİŞ

Kanser, gelişmiş ülkelerin ölüm istatistiklerinde kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci ölüm nedenidir ve küresel bir salgın olarak kabul edilmektedir. Arkeolojik ve paleopatolojik çalışmalarda binlerce yıllık dinazor fosilleri ve mumyalarda kanser bulgularına rastlanmıştır. Yazılı kaynaklara göre kanser (Yunanca *carkinos* = yengeç) teriminin yanlış anlaşılmanın aksine Galen (MS 129-216) tarafından değil, Hipokrat (M.Ö. 460-375) tarafından kullanıldığı düşünülmektedir (Temel, 2015).

Kanser, yaşam kalitesini ve toplum sağlığını önemli ölçüde etkileyerek günümüzde dünya genelinde en büyük sağlık sorundan biri haline gelmiştir. Bu yüzden kanser ve kanserin tedavisine yönelik ilaçlara olan ilgi artmakta ve aynı zamanda bu ilaçların olası toksik etkilerini en aza indirgeyerek hem hastanın güvenliği hem de tedaviyi uygulayan sağlık çalışanları üzerinde oluşacak olası toksisiteye karşı önlem alınması gittikçe önem arz etmektedir. Kanser tedavisi, cerrahi, kemoterapi, radyasyon tedavisi ve diğer tedavilerin yanı sıra ilaç tedavisini içerir.

Bitkisel kaynaklı antineoplastik ilaçlar sınıfında bulunan *Vinka* alkaloidleri kanser tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ilaçların etki mekanizmaları ve metabolizmaları üzerine çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır. Bu grup antineoplastiklerin moleküler yapısında redoks etkin grupları bulunmasına rağmen yapılarının çok karmaşık olması nedeniyle elektrokimyasal özelliklerinin incelenmesine yönelik çalışmalar oldukça sınırlı sayıdadır.

Farmasötik (ilaç) ve klinik numunelerdeki analizler, analitik kimyanın önemli bir parçasıdır. Farklı matris ortamlarında bulunan bileşiklerin tek veya eş zamanlı tayini, tıp ve farmasötik biliminde son derece önemli bir rol oynar. Bu tür analizler için kullanılan analitik yöntemler, güvenilir ve hassas olmanın yanı sıra, geniş bir analitik konsantrasyon aralığında uygulanabilir, hızlı, basit (çok deneyimli personel gerektirmeyen) ve ekipman açısından uygun maliyetli olmalıdır. Voltametrik teknikler başta olmak üzere elektrokimyasal yöntemlerle gerçekleştirilen farmasötik ve klinik analizler, basitlik, ucuzluk, hızlı analiz ve yüksek hassasiyet gibi avantajları ile literatürdeki yerini sağlamlaştırmıştır. Öte yandan, farmakolojik açıdan önemli bileşiklerin oksidasyon ve indirgeme süreçlerini incelemek son derece önemlidir. Bu araştırmalar, ilgili moleküllerin karmaşık biyolojik sistemlerle etkileşimini anlamayı mümkün kılar.

Yukarıdaki bilgiler ışığında bu tez çalışmasında kanser tedavisinde kullanılan bitkisel kaynaklı *Vinka* alkaloid grubunda bulunan antineoplastik ilaç olan Vindesin tayini için hassas ve doğru bir voltametrik yöntemin geliştirilmesi ve uygulanması

amaçlanmıştır. Çalışmada seçilen bileşiğin elektrokimyasal özellikleri, bor katkılı elmas elektrot üzerinde geniş bir pH aralığında çeşitli destekleyici elektrolitlerde voltametrik yöntemle detaylı olarak incelenmiştir. Elde edilen bulgular ışığında Vindesin tayini için etkili bir voltametrik teknik anlatılmıştır. Daha sonra voltametrik teknik farmasötik ilaç numunesinde test edilmiştir.



2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

Bu tez çalışmasında Vindesin'in elektrokimyasal özellikleri incelenmiş ve miktar tayini elektroanalitik yöntemlerden biri olan voltametri tekniği ile çalışılmıştır. Ayrıca bu bölümde Vindesin için gerekli tayinde kullanılacak elektrotlar hakkında bilgi verilmiştir.

Elektrokimya kısaca elektrik enerjisi ile maddenin birlikte aktivite olmasıyla ortaya çıkan enerjidir. Elektrokimyanın yöntemlerinden biri elektrokimyasal yöntemlerdir. Elektrokimyasal yöntemler, maddelerin nitel ve nicel analizlerinin yapıldığı yöntemlerden biridir. Bu tarz yöntemlerde, redoks türlerinin anlaşılabilirlik açısından kromatografik ve spektrofotometrik yöntemlere nazaran daha ucuz maliyette olması gibi artıları bulunmaktadır. Kimyasallar arasında konsantrasyonlardan çok etkinlik ile fikir yürütmede yardımcı olmaktadır (Henden ve ark., 2001).

Elektrokimyasal tepkimelere, indirgenme ve yükseltgenme yani redoks tepkimeleri denmektedir. Elektron geçiş, aktarımı gerçekleşir ve hücre adı verilen bir sistemin içinde oluşur. Elektrokimyasal tepkimelerde ikili ya da üçlü elektrot düzeneği de bulunur. Düzenek için ayrıca destek çözeltisi gereklidir.

Elektroanalitik yöntemler, ara yüzeyde meydana gelen ve analiz ortamının her yerinde meydana gelen yöntemler, olmak üzere iki kısma ayrılmaktadır. Elektrotun yüzeyinde ve bu yüzeylerle bileşik halinde bulunması ince bir çözelti ve yüzey tabakası arasında yer alan ve ara yüzeyde oluşan durumla ilgili yüzeyde meydana gelen yöntemler olarak tanımlatılabilir (Asıldığ, 2006). Elektroanalitik yöntemde, tepkime elektrot ve çözelti ara yüzeyinde oluşmaktadır. Ara yüzeyde fiziksel-kimyasal değişimler, çözelti tabakası ve çalışma elektrodunun yüzeyleri arasında gerçekleşmektedir. Ara yüzeyde oluşan tekniklerden voltametri ve potansiyometri; duyarlı olma, uygulanabilirlik, seçicilik gibi özellikleri ile çok fazla uygulama ortamı bulunmuştur (Yıldız ve ark., 1997; Skoog ve ark., 1998; Wang, 2000). Elektrokimyasal olaylar farklı ortamlarda maddelerin hem fiziksel hem kimyasal analizi için kullanışlı bulunmaktadır. Elektrokimyasal yöntemlerin yüksek derecede duyarlılığı Faraday yasalarına uzanmasıdır (Wang, 2006).

Diğer yöntemler ile kıyas yapılacak olursa: diğer yöntemlerde analizi gerçekleşecek madde için toplam miktar bulunurken, elektroanalitik yöntemlerle yükseltgenme basamağında tayin edilmektedir. Elektroanalitik yöntemler de kullanılan cihazlar genelde kromatografik ve spektroskopik cihazlara göre kullanışlı, kolay ve ekonomiktir. Numune hazırlanışı oldukça kolay, az miktar ile çalışılabilmektedir. Yüksek

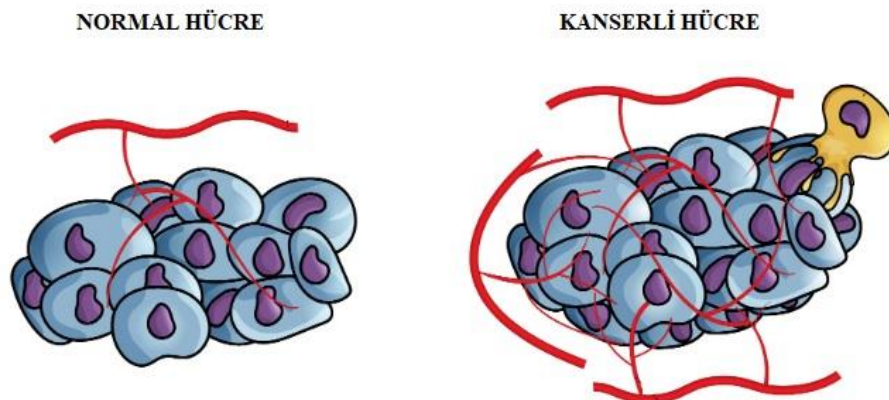
doğruluk, kesinlik saptama, duyarlılık, seçicilik, maddenin aktivitesinin ölçülmesidir (Yılmaz ve Çavaş, 2008).

2.1. Kanser Kemoterapisi ve Antineoplastik İlaçlar

Tez çalışmasında amaçlanan ve vurgulanmak istenen elektroanalitik yöntemlerden bazıları ile bitkisel kaynaklı Vinka alkaloid grubunda bulunan antineoplastik ilaç Vindesin ile çalışılmıştır. Vindesin'in kimyasal özellikleri, ilaç etkileri ve yapısı hakkında bilgiler verilmiştir.

Kanser, vücuttaki hücrelerin kontrolsüz çoğalması, farklılaşmaması, fonksiyon kaybı, komşu dokuya yayılması (invazyon) ve uzak dokulara yayılması (metastaz) olarak özetlenebilir (Shewach ve Kuchta, 2009) (Şekil 2.1)

Kanser, gelişmiş ülkelerin ölüm istatistiklerinde kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci ölüm nedenidir ve küresel bir salgın olarak kabul edilmektedir. Hayvanlar alemiyle neredeyse eşit görünmüştür. Arkeolojik ve paleopatolojik çalışmalarda binlerce yıllık dinazor fosilleri ve mumyalarda kanser bulgularına rastlanmıştır. Yazılı kaynaklara göre kanser (Yunanca carkinos = yengeç) teriminin yanlış anlaşılmanın aksine Galen (MS 129-216) tarafından değil de Hipokrat (M.Ö. 460-375) tarafından kullanıldığı düşünülmektedir (Temel, 2015).



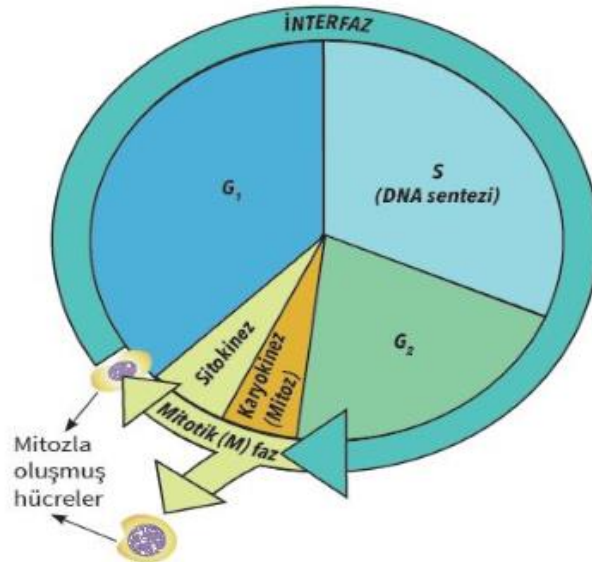
Şekil 2.1. Normal Hücre ve Kanserli hücre (Türkiye kanser enstitüsü 2014)'ten düzenlenmiştir.

Kanser hastalığının kontrolsüz çoğalması nedeniyle günümüzde birçok tedavi yöntemi bulunmaktadır, bunlar: ameliyat yöntemi, ilaç kullanımı yani kemoterapi

yöntemi, radyasyon tedavisi, ışın tedavisi, hormon tedavisi gibi birçok tedavi kullanılmaktadır. Kemoterapinin bulunuşu 1940 'lı yıllarda ilk sitotoksik ilaç olan Nitrogen Mustardın bulunmasına dayanmaktadır. Kemoterapi, "ilaçla yani sitotoksik tedavi" anlamına gelmektedir ayrıca kanserli (kontROLSÜZ çoğalma) hücreleri etkileyen ve kanser ilaçları kullanılarak tedavi edilen bir kanser tedavi yöntemidir. Tedaviden kaynaklı "antikanser" tabiri kullanılarak antikanser ilaçlar da denilmektedir. Kanserlin çeşidine, şiddetine göre kemoterapi ilaçlarının kullanım şekli, dozu farklılaşabilmektedir.

Kemoterapinin başlıca amaçları bulunmaktadır, bu amaçlar: Kanserli hücreyi ya da kanserli bölgeyi tedavi edebilmek; kanserli hücre veya bölgeyi kontrol altına almaya çalışmak, büyümesine engel olmak, yavaşlatmak; kanserlin yarattığı baskı, basınç, ağrı, şiddet gibi olumsuz durumları kemoterapi yani ilaçla tedavi yardımıyla olumsuzluğu azaltmak.

İlaçlı tedavinin ana prensibi "antineoplastik ilaç" ile tedavi edilmektedir. Antineoplastik ilaçların dinamiği ile hücre döngüsü arasında ilişki bulunmaktadır. Hücre döngüsünde ilk evrede (S) DNA sentezi basamağına hazırlık bulunur, ikinci evre (G_1) birçok maddenin, organelin bölündüğü en uzun basamaktır, üçüncü evresi (G_0) diye bahsedilemeyen uyku evresi "dinlenme" evresi yani basamağı olarak geçen kısımdır, son evresi (G_2) olan basamak mitoz bölünmeye hazırlık basamağıdır (Şekil 2.2).



Şekil. 2.2. Hücre Döngüsü (Canlı bilimi 2018)'den düzenlenmiştir.

Antineoplastik ilaçların dinamiğini kısıtlayan önemli bir durum, ilacın etkisini hücre döngüsünün dönemine ait özgü olmamasıdır. Bazı ilaçlar sadece hücre döngüsünün

bazı dönemlerinde etki göstermekteyken yani döneme özgü ilaçlar, diğerleri ise hücrenin yaşamı boyunca yani döneme özgü olmayan ilaçlar etki göstermektedirler. Döneme özgü olmayan ilaçlar DNA denilen yapıyı doğrudan bozmaktadırlar. Antineoplastik ilaçlar, kanser hücresine karşı sitotoksik (ilaçla) etki gösterirken diğer yandan hızlıca çoğalan normal adlandırılan hücreyi ya da hücreleri de yok edebilmektedir. Bu yönünden kaynaklı günümüzde kullanılan ilaçlar antikanser olmaksızın çoğalmayı durduran, engelleyen ilaçlardır. Antineoplastik ilaçlarla tedavi edilmek istenmeyen ve insan yaşamını engelleyen boyuta ulaşan yan etkileri de bulunmaktadır. Bu ilaçlar; kemik iliğinin baskılanması, bağışıklık sistemi baskılanması, kusma, ishal, bulantı, saç dökülmesi, iştah kaybı, ateş, yorgunluk, ağız yaraları, kabızlık, kanama, ciltte morluklar gibi yan etkilere sebep olmaktadır.

Antineoplastiklerin terapötik ve aynı zamanda olumsuz etkilerinde elektron transferi ve oksidatif stresin önemli rol oynadığı bilinmektedir. İlgili bileşiklerin birçoğunun moleküler yapısında redoks aktif gruplarının bulunması nedeniyle; elektroanalitik araştırmalara ek olarak, elektrokimyasal çalışmalardan elde edilecek bulgular bu ilaçların her iki etki mekanizması hakkında da önemli bilgiler sağlayacaktır (Kovacic, 2007).

Sözü edilen klasik yaklaşımların dışında, ilacın hastalardaki gerçek zamanlı etkilerini hücre düzeyinde izlemek için elektrokimyasal teknikler de kullanılmaktadır (Yong ve Qi-Long, 2001; Wooley ve ark., 2002; Chen ve ark., 2005).

Öte yandan, son yıllarda antineoplastik ilaçlar ile DNA arasındaki ilişkinin elektrokimyasal olarak araştırılmasına büyük ilgi duyulmaktadır. İlaç-DNA etkileşiminde elde edilen elektrokimyasal sinyaller, etki mekanizması hakkında önemli bilgiler sağlar. Ek olarak, bu etkileşim (DNA biyosensörleri) ilgili ilaçları veya DNA hedefli yeni geliştirilmiş ilaçları belirlemek için kullanılabilir (Rauf ve ark., 2005).

Bu ilaçlar hücre çekirdeğinde ki DNA üzerinde kalıcı yapısında değişiklik meydana getirme, mutasyon adı verilen anne karnındaki bebeğin hücre, doku, sistem, organlarında bozukluk meydana getirmesi, kanser yapıcı etkisi gibi birçok etki bulunmaktadır. Bu sayılanların dışında kişiye özgü farklı, özel yan etkilerde bulunabilir.

Antineoplastik ilaçların etkinliğini kısıtlayan durumlardan başka birisi de, kanser hücresinin verilen ilaca karşı direnç göstermesi veya zamanla direnç kazanmasıdır. Tedavi sırasında direncin oluşumuna engel olmak için ya ilaçlar birlikte kullanılır ya da ilaç tek ve yeterli süre, dozda verilir. Antineoplastik ilaçlar genel anlamda ağızdan tablet, kapsül şeklinde ya da kas içine, cilt altına enjeksiyon yolu ile, damardan infüzyon şeklinde

verilir. Birçok ilaç, sindirim yolu ile emilemediği için damardan verilmesi tercih edilmektedir. Damar yolu ile verilen ilaçlar dolaşıma hemen katıldığı için etkileri hızlı olmaktadır.

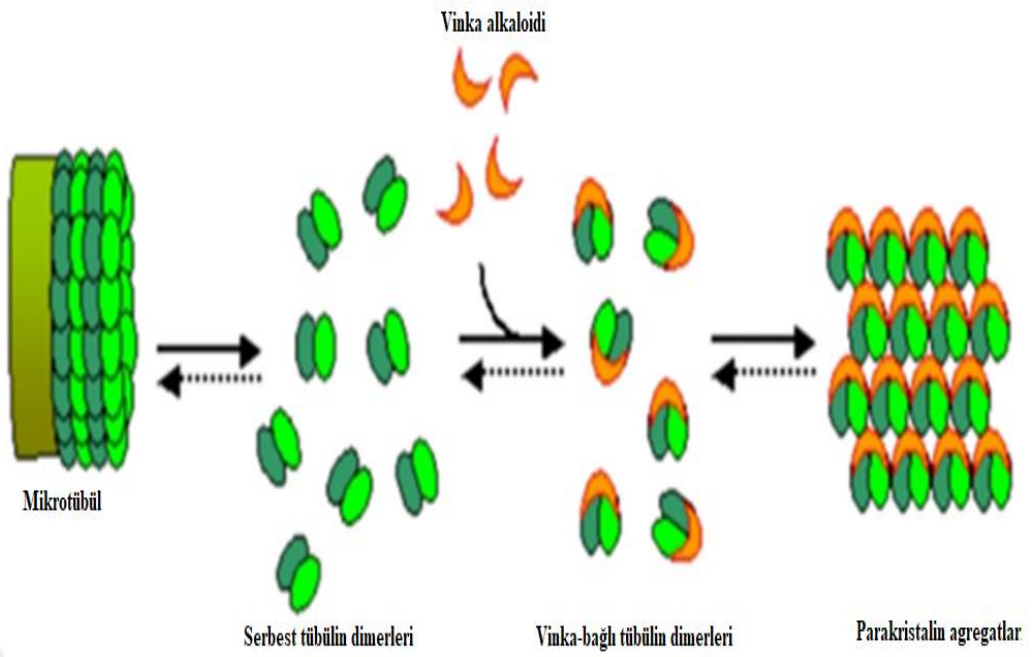
2.2. Vinka Alkaloidler

Bu bölümde bitkisel kaynaklı ilaçlardan olan Vindesin detaylı ele alınmıştır. Filipinler ve Jamaika' dan toplanan ve Madagaskar 'a endemik olan Zakkumgiller (Apocynaceae) familyasından "Catharanthus roseus" (rozet çiçeği) bitkisinin (Şekil 2.3) yaprak kısımları 2. Dünya Savaşı sırasında Filipinli askerlerin kan şekerini düşürmek amacıyla kullanmıştır. 1950 'li yıllarda Kanadalı Robert Noble ve Charles Thomas Beer, bitkinin kan şekerinin düşük olmasından kaynaklı etkiyi araştırırken bitkiden elde edilen kısmın beyaz küre sayısında azalış meydana geldiğini tespit etmişlerdir. Bu durumdan dolayı Vinka Alkaloidlerin antineoplastik etkisi ilk kez 1958 yılında ortaya bu şekilde koyulmuştur. (Creasey, 1975), "Catharanthus roseus" bitkisinin Vinblastin (1961) ve Vinkristin (1963) yanında yarı sentetik türevleri olan Vindesin (1980), Vinorelbin (1989) ve Vinorelbinin florlu türevi olan Vinflunin (2010) kanser tedavilerinde kullanılmaya başlanmıştır. (Kruczynski ve Hill, 2001; Moudi ve ark., 2013)



Şekil 2.3. Vinca rosea, Rozet Çiçeği(wikipedia)'dan düzenlenmiştir.

Bu gruptaki ilaçların birincil etkileri, mitozun, metafaz (M) döneminde mikrotübül olarak adlandırdığımız ve içinde mitoz iğciklerinin oluşmasına engel olur. Mikrotübüller proteinlere ve tübülinlere bağlanarak etkilerini göstermektedirler (Şekil 2.4). Bu sebepten ötürü mitozun metafaz dönemine özgü ilaçlar olduğu anlaşılmaktadır ve bu ilaçlar DNA'yı bozmaz. Bu ilaçlara mitoz zehirleri de denmektedir (Jordan, 2002).



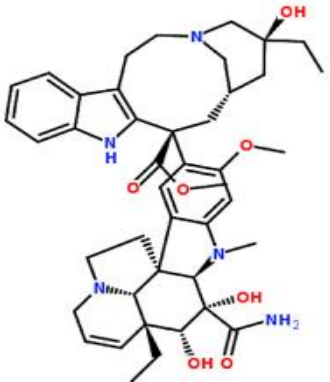
Şekil 2.4. Vinka Alkaloitlerin Etki Mekanizması (Önal 2018)'den düzenlenmiştir.

2.3. Vindesin

Catharanthus roseus (rozet çiçeği), antik çağlardan beri geleneksel ilaç olarak en çok kullanılan şifalı bitkilerden biridir. Tür, 345 biyoaktif fitokimyasaldan 150 'den fazla indol alkaloidi içerir ve bu da onu kanser önleyici niteliklere (vinblastin, vinkristin, vinorelbin, Vindesin) sahip iyi bilinen bir bitkisel ilaç yapmaktadır. *C. Roseus* 'un çeşitli bitki parçaları, tüm dünyada özellikle de Ayurveda'da kanser, gastrointestinal rahatsızlıklar, diyabet, karaciğer, böbrek ve kardiyovasküler hastalıkların tedavisi için folklorik bitkisel tıpta kullanılmaktadır.

Vindesin ile ilgili bazı özellikler Çizelge 2.1'de gösterilmiştir.

Çizelge 2.1. Vindesin'in Genel Özellikleri ve Yapısı (wikipedia)'dan düzenlenmiştir.

Moleküler Yapısı	Genel Özellikleri
	- Mol kütlesi: 753,926 g mol⁻¹ - Kimyasal formül: C₄₃H₅₅N₅O₇ - pKa: 6.04 ve 7.67
	- Görünüş: Katı beyaz renksiz toz halinde - Çözücü: Dimetilsülfoksit

Geleneksel olarak, türün kurutulmuş yapraklarının sıcak su özütü Jamaika, Batı Hint Adaları 'nda diyabet tedavisi için kullanılmıştır, ancak sıcak su bitki özütü, kalp sorunları, Peru 'da kanser gibi çeşitli sendromlar için tamamlayıcı ve alternatif tedaviler olarak ağızdan alınmıştır. Bugün, *C. Roseus* 'tan izole edilmiş indol alkaloidleri, Velban, Oncovin ve Vinflunin gibi farklı ticari isimler altında piyasada bulunmaktadır. Bu ürünler Hodgkin hastalığı, lenfosarkom, nöroblastom, meme kanserini gibi çeşitli hastalık ve sendromları tedavi etmek için kullanılmaktadır (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Vindesine>).

Eldisine olarak da bilinen Vindesin, yarı sentetik bir vinka alkaloididir. Vindesin, bu bitkiden üretilen doğal ve yarı sentetik vinka alkaloidleri gibi, bir mitotik inhibitör ve kemoterapötik ilaçtır (Dada ve Nilima 2021). Tübülün mitotik fonksiyonunu inhibe ederek hücrelerin metafaz mitozuna girmesini önlemeye çalışır. (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Vindesine>).

Vindesin, hızla çoğalan kanser hücrelerinde özellikle önemli olan mitoz bölünmeyi baskılayarak hücre büyümesini engeller. Genellikle diğer kemoterapötik ilaçlarla birlikte lösemi, lenfoma, melanom, meme kanseri ve akciğer kanseri dahil olmak üzere çeşitli kanserleri tedavi etmek için kullanılır (Dada ve Nilima 2021).

Selülit ve flebit, gastrointestinal kanama, titreme ve ateş, Vindesin kullanımının yan etkilerinden bazılarıdır. Kullanımla enfeksiyon gelişebilir veya kötüleşebilir ve önceden var olan kan diskrazileri kötüleşebilir. Vindesin, klirensine müdahale ederek, hepatik disfonksiyon, istenmeyen sonuçların olasılığını artırabilir. Vindesin, öksürük, nefes darlığı, işeme ile ilgili zorluklar, anjina, bukkal ülserasyonlar, görme anormallikleri, migren, nöbetler, parestezi, bitkinlik, kanama ve morluklara ve kas veya sinir bozukluğu olan kişilerde genel ağrıya neden olabilir (Dada ve Nilima 2021).

2.3.1. Vindesin Üzerinde Yapılan Bilimsel Çalışmalar

Vindesin, küçük hücreli olmayan akciğer kanserini ve vinkristin'e dirençli juvenil kronik lenfositik lösemiye tedavi etmek için kullanılır. Vindesin, hücrelerin metafaz mitozu girmesini engeller. İn vitro deneyler, hücrelerin %10 ila 15 'inin mitozu girmesini engellemeye yönelik konsantrasyonlarda vinkristinden üç kat daha etkilidir ve vinblastinden yaklaşık on kat daha etkilidir. Mitozdaki hücrelerin % 40 ila % 50 'sini bloke eden test edilmiş dozlarda, Vindesin ve vinkristin neredeyse eşittir. Vinblastin'in aksine, Vindesin az sayıda metafaz sonrası hücre üretir. Vindesin, çok ajanlı tedavi rejiminin bir parçası olarak vinkristin aldıktan sonra nüks eden hastalarda umut vaat etmiştir (Dhyani ve ark. 2022). Vindesin, klinik kullanım için vinblastin 'in ilk analoguydu. Vindesin, vinblastin içindeki estere kıyasla bir amid fonksiyonel grubu taşır ve vindolin halkasında bir asetil grubundan yoksundur. Vindesin; lösemi, küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve lenfomanın tedavisi için kombinasyon terapisinde uygulanır (Kingston, 2009). Vindesin 'in diğer Vinka alkaloidleri gibi etki mekanizması, mikrotübüler protein tübülüne bağlanmasını, metafazik hücre döngüsünü, ardından mikro iğ oluşumu için tübülün polimerizasyonunun önlenmesini ve oluşan mikrotübüllerin

depolimerizasyonunu içerir. Vindesinin düşük hepatotoksitesi, kombinasyon ilaç tedavisinde vinblastine göre tercih edilmesini sağlamıştır (Kingston, 2009; Joel, 1995).

Vindesin, daha az nörotoksite ile in vitro geniş spektrumlu antitümör aktivitesine sahip ikinci nesil yarı sentetik bir Vinka alkaloididir. Farelerde Vindesin, klinik öncesi araştırmalarda Ridgeway osteojenik sarkomu, Gardner lenfo sarkomu, P154 lösemisi ve P388 lösemisinin yanı sıra murin B16 melanomu ve S180 assit tümörüne karşı etki göstermiştir (Joel, 1995). L1210 lösemi hücreleri ile peritoneal olarak uygulandığında metotreksatlı Vindesin, farelerin yaşam süresinde %200'lük bir artış bildirilmiş. Randomize bir faz III çalışmasında, Epirubisin ile konjugasyon halinde Vindesin ilacın etkinliğini artırmadığı gözlemlenmiştir (Nielsen, 1990). Başka bir çalışmada, ilerlemiş meme kanserli hastalara randomize edilmiş ve Adriamisin ile Vindesin (3 mg/m²) verilmiş, 43 haftalık sağkalım ile % 63 'lük bir genel yanıt verildiğine değinilmiştir (Smith, 1980). Vindesin, kan sistemindeki kötü huylu tümörlerde daha yüksek canlılık göstermiş ve özellikle çocuklarda akut lenfoblastik lösemi tedavisinde önemli rol oynamıştır (Dancey ve Steward 1995; Zhang ve ark., 2021) Vindesin'in melanom gelişiminde antitümör etkilerinin gösterdiğine dikkat çekmişlerdir.

Vindesin, yulaf hücreli olmayan akciğer kanserini ve vinkristine dirençli çocukluk çağı akut lenfositik lösemisini tedavi etmek için kullanılmıştır. Vindesin, hücrelerin metafaz mitozu girmesini engellemiştir. Ayrıca mitozdaki hücrelerin % 10 ila % 15 'ini durdurmayı hedefleyen konsantrasyonlarda yapılan in vitro testler, mitotik durma üretimde vinkristinden üç kat daha etkililiğini ve vinblastinden yaklaşık on kat daha güçlü olduğunu kanıtlamıştır. Mitozdaki hücrelerin % 40 ila % 50 'sini durduran doz seviyelerinde, Vindesin ve vinkristin neredeyse eşittir. Vinblastin 'in aksine, Vindesin az sayıda postmetafaz hücresi oluşturur. Vindesine, çok ajanlı tedavi rejiminin bir parçası olarak vinkristin aldıktan sonra nüks eden hastalarda umut vaat etmiştir. Yarı sentetik vinka alkaloid türevi Vindesin, klinik onkolojide ilk kullanılan olmuştur. Vindolin halkasına bağlı süstitüe fonksiyonel grubun tipi, onunla vinblastin arasındaki tek farktır. Vindesin ile ilgili en kapsamlı araştırma, küçük hücreli olmayan akciğer malignitelerinin tedavisinde yapılmıştır. Randomize bir çalışmada, Vindesin (intravenöz olarak 3 mg/m²), vinkristinden önemli ölçüde daha iyi performans göstermiştir (Dada ve Nilima 2021).

Vindesin ile yapılan elektroanalitik çalışmalardan farklı olarak yapılan analitik çalışmalardan bazıları şunlardır: RIA (Sethi ve ark., 1980); HPLC (Vendrig ve ark., 1988; Vendrig ve ark., 1989; Barthe ve ark., 2002; Paci ve ark., 2003).

Bu tez kapsamında Vindesin'e ait farklı çalışma elektrotları kullanılarak yapılan elektroanalitik çalışmalardan bazıları Çizelge 2.2'de sunulmuştur. Çizelge incelendiğinde özellikle yalın camsı karbon disk elektrot (Brett ve ark., 1994) ve PG elektrotla (Önal ve Levent 2023) çalışmaların yapıldığı görülmüştür.

Literatür taramasında Vindesin'e ait bor katkılı elmas elektrot ile yapılan çalışmaya rastlanmamıştır. Dolayısıyla gerçekleştirilen bu tez çalışması literatürdeki boşluğu doldurması açısından önemlidir.



Çizelge 2.2. Vindesin tayini ile ilgili daha önce literatürde bildirilen bazı voltametrik yöntemler.

Elektrot	Teknik	Ortam	Doğrusallık aralığı	LOD /M	Referans
GC Disk	CV, DPV	pH 1.2 KC1/HCl Tamponu	-	-	Brett ve ark., 1994
PG	SW-AdSV	pH 11.0 BR Tamponu	0.146-1.46 μ M	0.027 μ M	Önal ve Levent, 2023

2.4. Elektrokimya

Elektrokimya, yeni inorganik ve organik bileşiklerin keşfi, biyokimyasal ve biyolojik sistemler, korozyon, yakıt hücreleri ve güneş pillerini içeren enerji uygulamaları ve nano ölçekli araştırmalar dahil olmak üzere çok çeşitli araştırma ve uygulama alanlarında kilit bir rol oynar. Elektrokimya, bir elektrot yüzeyinde yük ayrımı ile ilgili olaylarla ilgilidir. Elektrokimya, farmasötik alanında bir dizi olası uygulama ile köklü ve sürekli büyüyen bir alandır (Wang, 2006; Kharton, 2009).

Elektrokimya bilimi, çözelti / elektrot arayüzünde elektron transferi ile ilgilenir. 1800 'de Alessandro Volta, asit çözeltilerine batırılmış kağıtla ayrılmış bakır ve çinko disklerin dönüşümlü yığınlarından oluşan, o zamanlar voltaik yığın olarak bilinen ilk pili icat etti. Sürdürülebilir bir elektrik akımı kaynağının keşfiyle, şimdi elektrokimya olarak bilinen bilim alanının hızlı gelişimi için yeri hazırlandı. 1835 'te Michael Faraday, anot, katot, elektrot, elektrolit ve iyonu tanımlamıştı: bu kavramlar olmadan elektrokimyanın kesin bir tanımı neredeyse imkansızdı. Bununla birlikte, temel ilkelerin ve ilişkilerin çoğu, 1893 'te J. J. Thompson tarafından elektronun keşfinden önce tanımlanmıştı (Zoski, 2006; Wang, 2006).

LC ve FIA'da olduğu gibi akan bir sıvıya dayalı bir analitik kurulumla birleştirilmiş bir dedektör şeklinde uygulanan elektrokimya, sürekli teknolojik ilerlemeyle karşı karşıyadır ve ilaç bileşiklerinin miktar tayini açısından optik dedektörleri tamamlayıcı görünmektedir. Elektrokimya, ilaç metabolitleri oluşturma ve

ilaç metabolizması faz I ve II modellerini taklit etme olasılığı açısından kütle spektrometresi ile çevrim içi olarak birleştirilmiş bir elektroliz hücreleri olarak kullanıldığında benzersiz mekanik bilgiler sağlar. Mikroakışkan çip tabanlı sistemler ve nano-LC uygulamaları için özel olarak tasarlanmış ECD 'lerin kullanımında ilerleme beklenmektedir (Özkan ve ark., 2015).

2.5. Elektrokimyasal Yöntemler

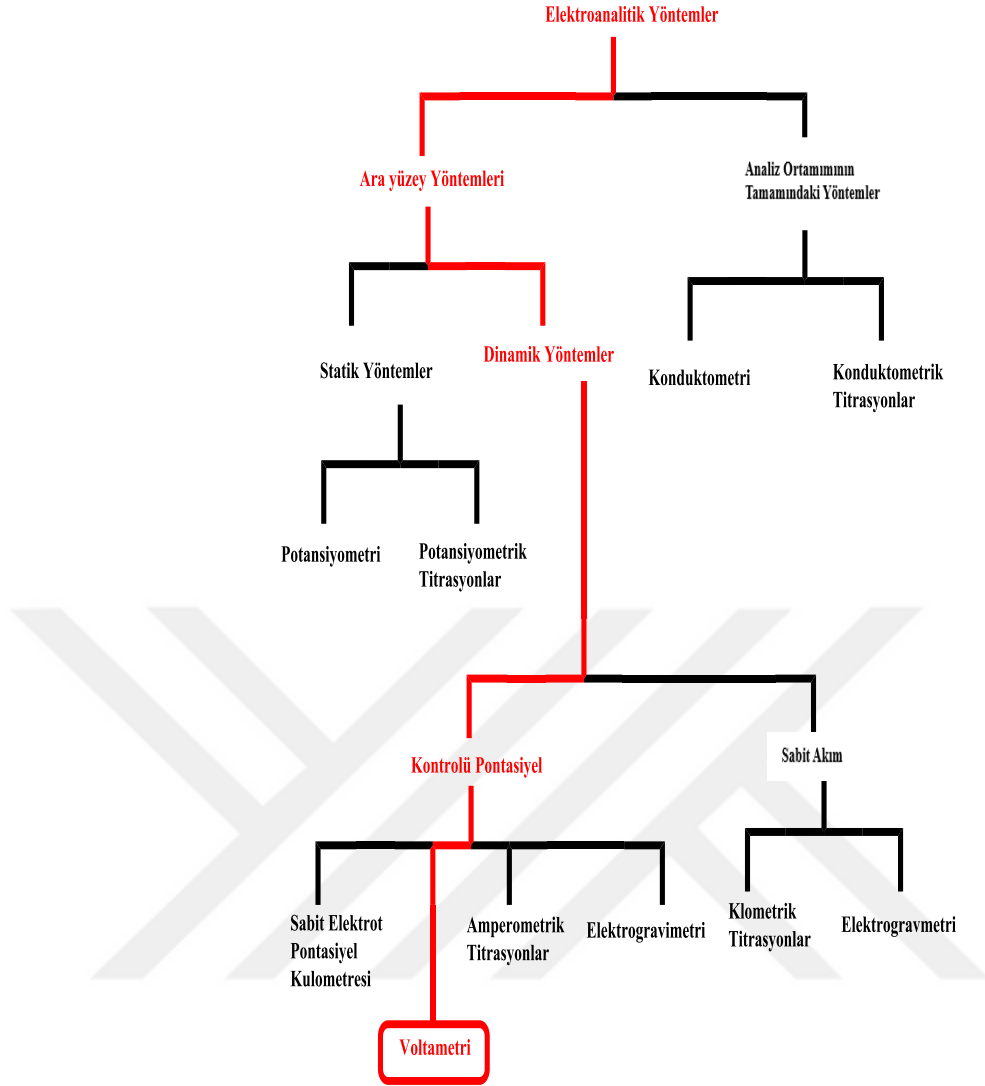
Bu tez çalışmasında Vindesinin elektrokimyasal özellikleri incelenmiş ve miktar tayini elektroanalitik yöntemlerden biri olan voltametri tekniği ile çalışılmıştır. Ayrıca bu bölümde katı elektrot ve voltametri ile bilgiler ve Vindesin tayinde kullanılan elektrotlar hakkında bilgi verilmiştir.

Elektrokimya kısaca elektrik enerjisi ile maddenin birlikte aktivite olmasıyla ortaya çıkan enerjidir. Elektrokimyanın yöntemlerinden biri elektrokimyasal yöntemlerdir. Elektrokimyasal yöntemler, maddelerin nitel ve nicel analizlerinin yapıldığı yöntemlerden biridir. Bu tarz yöntemlerde, redoks türlerinin anlaşılabilirlik açısından kromatografik ve spektrofotometrik yöntemlere nazaran daha ucuz maliyette olması gibi artıları bulunmaktadır. Kimyasallar arasında konsantrasyonlardan çok etkinlik ile fikir yürütmede yardımcı olmaktadır (Henden ve ark., 2001).

Elektrokimyasal tepkimelere, indirgenme ve yükseltgenme yani redoks tepkimeleri denmektedir. Elektron geçiş, aktarımı gerçekleşir ve hücre adı verilen bir sistemin içinde oluşur. Elektrokimyasal tepkimelerde ikili ya da üçlü elektrot düzeneğinde bulunur. Düzenek için ayrıca destek çözeltisi gereklidir.

Elektroanalitik yöntemler, ara yüzeyde meydana gelen ve analiz ortamının her yerinde meydana gelen yöntemler, olmak üzere iki kısma ayrılmaktadır (Şekil 2.5). Elektrotun yüzeyinde ve bu yüzeylerle bileşik halinde bulunması ince bir çözelti ve yüzey tabakası arasında yer alan ve ara yüzeyde oluşan durumla ilgili yüzeyde meydana gelen yöntemler olarak tanımlatılabilir (Asıladağ, 2006).

Elektroanalitik yöntemde, tepkime elektrot ve çözelti ara yüzeyinde oluşmaktadır. Ara yüzeyde fiziksel kimyasal değişimler, çözelti tabakası ve çalışma elektrodu 'nun yüzeyleri arasında gerçekleşmektedir. Ara yüzeyde oluşan tekniklerden voltametri ve potansiyometri; duyarlı olma, uygulanabilirlik, seçicilik gibi özellikleri ile çok fazla uygulama ortamı bulmuştur.(Yıldız ve ark., 1997; Skoog ve ark., 1998; Wang, 2000).



Şekil 2.5. Elektroanalitik yöntemlerin sınıflandırılması (Aslan, 2019) 'dan düzenlenmiştir.

Elektrokimyasal olaylar farklı ortamlarda maddelerin hem fiziksel hem kimyasal analizi için kullanışlı bulunmaktadır. Elektrokimyasal yöntemlerin yüksek derecede duyarlılığı Faraday yasalarına uzanmasıdır (Wang, 2006).

Diğer yöntemler ile kıyas yapılacak olursa: diğer yöntemlerde analizi gerçekleştirecek madde için toplam miktar bulunurken, elektroanalitik yöntemlerle yükseltgenme basamağında tayin edilmektedir. Elektroanalitik yöntemler de kullanılan cihazlar genelde kromatografik ve spektroskopik cihazlara göre kullanışlı, kolay ve ekonomiktir. Numune hazırlanışı oldukça kolay, az miktar ile çalışılabilmektedir. Yüksek doğruluk, kesinlik saptama, duyarlılık, seçicilik, maddenin aktivitesinin ölçülmesidir (Yılmaz, 2012).

2.6. Polarografi

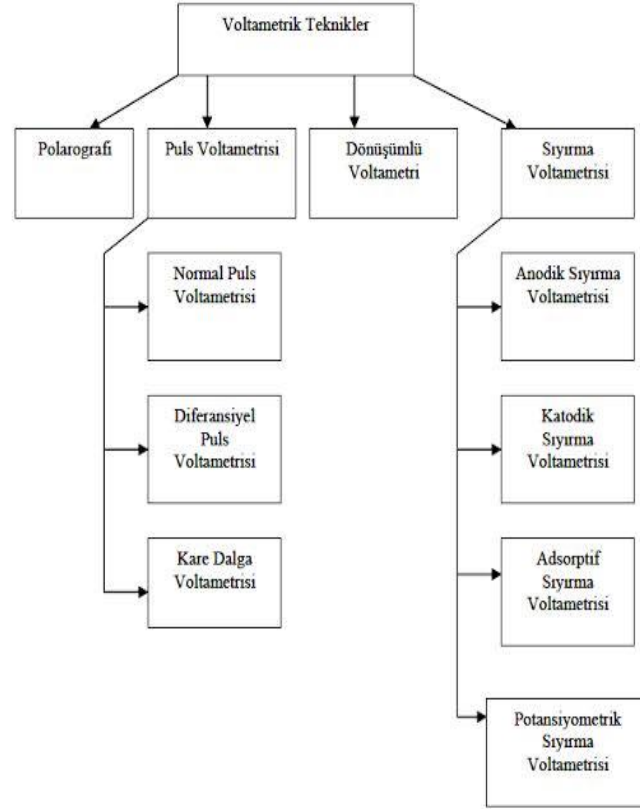
Polarografi ilk olarak 1922 'de Heyrovsky tarafından geliştirildi. Polarografik yöntem, polarize olabilen damlayan cıva elektrotlu (DME) elektroliz olarak tanımlanmış ve yalnızca elektrot işlemlerinin araştırılmasında değil, özellikle çok önemli bir analitik teknik olarak hızla kabul görmüştür. 1925 'te Heyrovsky ve Shikata, akım-gerilim eğrilerini otomatik olarak kaydeden bir cihaz olan polarografiyi yaptılar. Polarografinin teorik temeli, 1934 'te İlkovic tarafından (difüzyon akımının değeri) ve 1935 'te Heyrovsky ve İlkovic tarafından (akım-gerilim eğrisinin şekli, yani polarogram olarak adlandırılır) atıldı. Polarografi, konvektif difüzyon koşulları altında polarize edilmiş çalışan elektrotun potansiyostatik kontrolünü kullanır; elektrot sisteminin akım tepkisi i , zaman değişim hızı dE / dt elektrot yüzeyine doğru kütle taşınmasının zaman sabitine göre ihmal edilebilir olan polarizasyon gerilimi E 'ye bağlı olarak ölçülür. Bu, ölçülebilir i 'nin polarizasyon geriliminin zaman değişim hızından bağımsız olduğu anlamına gelir.

Uluslararası Saf ve Uygulamalı Kimyagerler Birliği (UIPAC) tanım olarak polarografiyi, yüzeyleri periyodik veya sürekli olarak yenilenen sıvı elektrotların (örneğin, düşen ve akan cıva elektrotları) kullanımıyla sınırlar. Polarografiden türetilen yöntemler, analitik duyarlılığı artırır (veya elektrot işleminin mekanizmasıyla ilgili yeni bilgiler verir). Puls polarografi teknikleri, süreksiz polarizasyon gerilimi uygular ve belirli zaman aralıklarında akım tepkisini ölçer. Alternatif akım (AC) polarografi teknikleri, yukarıda açıklandığı gibi, ana doğru akım (DC) polarizasyon gerilimi üzerine çeşitli frekanslarda küçük bir pertürbasyon gerilimi uygulayarak doğru akım polarografisinden türetilir (Cerdà , 2005).

2.7. Voltametri

Voltametri, analitin oksidasyon veya redüksiyon hızının, analitin elektrot yüzeyine kütle transfer hızıyla sınırlı olduğu tam konsantrasyon polarizasyonu koşulları altında bir elektrokimyasal hücredeki akımın ölçülmesine dayanır. Voltametri alanı, 1920 'lerin başlarında Çekoslovak kimyager Jaroslav Heyrovsky tarafından keşfedilen bir voltametri türü olan polarografiden geliştirildi. Voltametri, zamanın bir fonksiyonu olarak çalışan bir elektroda belirli bir gerilim profilinin uygulandığı ve sistem tarafından üretilen akımın ölçüldüğü elektrokimyasal yöntemleri ifade eder. Bu genellikle potansiyostat adı verilen ve bu ölçümler için elektrot reaksiyonunun bir sonucu olarak

akan akımı ölçerken bir referans elektrota (Ag/AgCl gibi) göre çalışan elektrota değişken potansiyeller uygulayabilen bir aletle yapılır. Özel yönteme bağlı olarak indirgeyici ve/veya oksitleyici potansiyeller uygulamak mümkündür. Bir azalma meydana geldiğinde, akıma katodik akım denir. Bir oksidasyon meydana geldiğinde, akım anodik akım olarak adlandırılır. Farklı voltametrik yöntemler, farklı gerilim profillerini içerir. Voltametrik yöntemler, günümüzde kullanılan en yaygın elektrokimyasal yöntemlerden bazılarıdır. Çeşitli voltametrik yöntemler vardır (Wenzel, 2020; Karabudak, 2013) (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. Voltametri'nin sınıflandırılması (Güven 2015)'ten düzenlenmiştir.

2.7.1. Döngüsel Voltametri

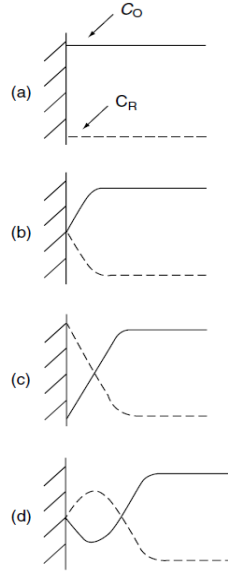
Döngüsel voltametri (CV), elektrokimyasal reaksiyonlar hakkında kalitatif bilgi elde etmek için en yaygın kullanılan tekniktir. Döngüsel voltametrimin gücü, redoks proseslerinin termodinamiği ve heterojen elektron transfer reaksiyonlarının kinetiği ve birleştirilmiş kimyasal reaksiyonlar veya adsorpsiyon prosesleri hakkında hızlı bir şekilde önemli bilgiler sağlama yeteneğinden kaynaklanmaktadır. Döngüsel voltametri genellikle bir elektroanalitik çalışmada gerçekleştirilen ilk deneydir. Özellikle, elektroaktif türlerin

redoks gerilimlerinin hızlı bir konumunu ve ortamın redoks işlemi üzerindeki etkisinin uygun bir şekilde değerlendirilmesini sağlar (Kounaves, 1997; Wang, 2006).

Döngüsel voltametri, üçgen bir gerilim dalga formu kullanarak sabit bir çalışma elektrotunun gerilimini (karıştırılmamış bir çözeltide) doğrusal olarak taramaktan oluşur. Aranılan bilgiye bağlı olarak tekli veya çoklu döngüler kullanılabilir.

Gerilim süpürme sırasında potansiyostat, uygulanan gerilimden kaynaklanan akımı ölçer. Ortaya çıkan akım-gerilim grafiği, döngüsel voltamogram olarak adlandırılır. Döngüsel voltamogram, çok sayıda fiziksel ve kimyasal parametrenin karmaşık, zamana bağlı bir işlevidir (Şekil 2.7). Tek bir gerilim döngü sırasında tersinir bir redoks çiftinin beklenen tepkisini gösterir. Başlangıçta sadece oksitlenmiş O formunun mevcut olduğu varsayılır. Böylece, azalmanın olmadığı bir değerden başlayarak, ilk yarı döngü için negatif giden bir gerilim taraması seçilir. Uygulanan gerilim, redoks işlemi için karakteristik E° 'ye yaklaştıkça, bir zirveye ulaşılan kadar katodik bir akım artmaya başlar. İndirgeme işleminin gerçekleştiği gerilim bölgeyi geçtikten sonra (en az $90/n$ mV tepe noktasının ötesinde), gerilim taramanın yönü tersine çevrilir. Ters tarama sırasında, R molekülleri (ileri yarı döngüde üretilir ve yüzeye yakın bir yerde toplanır) yeniden O 'ya oksitlenir, bu da anodik bir tepe noktası ile sonuçlanır.

Döngüsel voltamogramdaki karakteristik tepe noktaları, elektrot yüzeyinin yakınında difüzyon tabakasının oluşumundan kaynaklanır. Bunlar en iyi gerilim tarama sırasında konsantrasyon-mesafe profillerini dikkatlice inceleyerek anlaşılabilir. Örneğin, Şekil 2.7; (a) başlangıç gerilim değerine, (b, c) çiftin resmi gerilimine (sırasıyla ileri ve ters taramalar sırasında) ve karşılık gelen farklı zamanlarda reaktan ve ürün için dört konsantrasyon gradyanını göstermektedir. (c) sıfır reaktif yüzey konsantrasyonunun elde edilmesi. Yüzey konsantrasyonundaki sürekli değişimin, difüzyon tabakası kalınlığının genişlemesiyle (hareketsiz çözeltilerde beklendiği gibi) birleştiği görülür. Ortaya çıkan akım tepe noktaları böylece konsantrasyon gradyanının zamanla sürekli değişimini yansıtır. Bu nedenle, tepe akımındaki artış, difüzyon kontrolünün elde edilmesine karşılık gelirken, akım düşüşü (tepe noktasının ötesinde) bir $t^{-1/2}$ bağımlılığı (uygulanan gerilimden bağımsız olarak) sergiler. Bu nedenlerden dolayı ters akım, ileri akımla aynı şekle sahiptir (Wang, 2006).



Şekil 2.7. Oksitlenmiş ve indirgenmiş formlarının konsantrasyon dağılımı başlangıç gerilimine (a), ileri ve geri taramalar sırasında çiftin formal gerilimine (b, d) ve sıfır reaktif yüzey konsantrasyonunun elde edilmesine karşılık gelen döngüsel bir voltametrik deney sırasında farklı zamanlarda redoks çifti (c) (Wang, 2006)

2.7.2. Puls Voltametri Teknikler

Bu teknik, artan genliğe sahip bir dizi gerilim puls kullanır. Akım ölçümü, her pulsun sonuna yakın yapılır ve bu, şarj akımının azalması için zaman tanır. Genellikle ya DME 'de (normal Puls polarografisi olarak adlandırılır) ya da katı elektrotlarda karıştırılmamış bir çözelti içinde gerçekleştirilir. Gerilim, bir ilk gerilim E_i 'den atılır. Puls süresi, t , genellikle 1 ila 100 milisaniyedir ve pulslar arasındaki aralık tipik olarak 0,1 ila 5 saniyedir. Ortaya çıkan voltamogram, dikey ekseninde örneklenen akımı ve yatay ekseninde pulsun adım attığı gerilimi gösterir (Kounaves, 1997; Wang, 2006).

2.7.2.1. Normal Puls Voltametri

Bu teknik, gerilimin bir dizi puls ile taranması bakımından normal puls voltametriyle karşılaştırılabilir. Bununla birlikte, NPV 'den farklıdır, çünkü her gerilim puls sabittir, küçük genlikte (10 ila 100 mV) ve yavaş değişen bir taban gerilimi üzerine bindirilir. Akım, birinci nokta (1) Puls 'un uygulanmasından hemen önce ve ikincisi (2) Puls 'un sonunda olmak üzere her puls için iki noktada ölçülür. Bu örnekleme noktaları, faradaik olmayan akımın azalmasına izin verecek şekilde seçilir. Her puls için bu

noktalardaki akım ölçümleri arasındaki fark belirlenir ve gerilime karşı çizilir (Kounaves, 1997; Wang, 2006).

2.7.2.2. Diferansiyel Puls Voltametri

Diferansiyel Puls voltametrisi (DPV), bir merdiven dalga biçimi üzerine bindirilmiş sabit genlik puls'larından oluşan bir dalga biçimi kullanması bakımından NPV'den farklıdır (daha eski, analog, gerilim rampası üzerine bindirilmiş potansiyostatlarda).

DPV tekniği, elektrokimyasal olarak aktif bileşikler için daha düşük saptama ve niceleme limitleri sağlamak üzere DME için Barker ve Gardner tarafından önerilmiştir (Cordoves ve Farias, 2011). DPV, en hassas voltametrik tekniklerden biridir çünkü şarj akımı, faradaik akıma göre güçlü bir şekilde ayırt edilir ve faradaik ile şarj akımı oranı büyüktür. Katı elektrotlarda, özellikle organik farmasötik olarak aktif bileşikler söz konusu olduğunda, çözeltide 10^{-8} M kadar düşük bir konsantrasyonda bulunan analitlerin saptanmasına izin veren birçok durumda daha iyi bir yanıt açıkça görülmektedir. DPV 'nin NPV 'den daha yüksek hassasiyeti, sabit yükseklikte, küçük pulslarla diferansiyel akım örneklemeinden kaynaklanır.

DPV geriliminde, sabit, küçük genlikli (10 ile 100 mV arasında) pulsar, değişen bir temel gerilim üzerine bindirilir. Şarj akımının en aza indirilmesi, akımın Puls uygulamasından önce ve Puls 'un sonunda iki kez örneklemeyle sağlanır. Tipik koşullarda, gerilim küçük adımlarla (2 ve 5 mV arasında) bir başlangıç değerinden değiştirilir ve uzun bir adımın sonunda (arasında) kısa süreli (50 ms) bir gerilim Puls'u (Puls genişliği 0,5 ve 5 sn arasında) bindirilir.

2.7.2.3. Kare Dalga Voltametri

Kare dalga voltametrisi, elektroanaliz için günümüzde kullanılan başlıca voltametrik tekniklerden biridir (Bockris ve Khan 1993; Gileadi ve ark., 1975). Kare dalga voltametrisi geniş aralıklı bir diferansiyel tekniktir. Bir taban üzerine bindirilmiş simetrik bir kare dalgadan meydana gelen form olan Kare dalga voltametrisi, çok yönlü bir tekniktir. Bu teknikle analitik ve elektrokinetik ölçümler kolaylıkla yapılabilir. Düşük derişimlerde ve çok kısa sürede sonuçlar verdiğinden tercih edilmektedir. Merdiven gerilimi çalışma elektroduna uygulanır. Çok hızlı ve hassas bir tekniktir ve 10^{-8} molar

gibi düşük derişimlerde çalışma olanağı sağlamaktadır. Voltagramın tümü 10 ms gibi bir zamanda elde edilir. Diğer pulslarda olduğu gibi pulstan önce ve pulstan sonra akım değerleri iki kere ölçülerek aralarındaki farklar alınır (Wang, 2006).

2.7.3. Sıyırma Voltametrisi

Elektrokimyasal sıyırma, bir elektrot yüzeyinden (veya çözünmüş metaller içeren sıvı civa elektrotlarında olduğu gibi elektrot gövdesinden) atomların, iyonların veya bileşiklerin oksidatif veya indirgeyici olarak çıkarılması anlamına gelir (Vydra ve ark. 1977; Henze ve Neeb, 1986; Dewald, 1996; Wang, 1994). Ancak, bu kuralların muafiyetleri vardır. Elektroanalitik sıyırma yöntemleri iki adımdan oluşur: birincisi, çözünmüş bir analitin çalışan elektrot üzerinde veya içinde birikmesi ve ikincisi, birikmiş maddenin bir voltametrik, potansiyometrik veya kulometrik teknikle müteakip sıyırılması (Jagner, 1976; Macdonald, 1977; Henze ve Neeb, 1986; Wang, 1994; Dewald, 1996).

Sıyırma voltametrisinde koşul, iki bağımsız doğrusal ilişki olmasıdır: birincisi, birikmiş maddenin aktivitesi ile numunedeki analitin konsantrasyonu arasında ve ikincisi, maksimum sıyırma akımı ile birikmiş madde aktivitesi arasında olmasıdır. Bu nedenle, maksimum yanıt ile analit konsantrasyonu arasında kümülatif bir doğrusal ilişki mevcuttur. Bununla birlikte, analit birikimi için elektrot kapasitesi sınırlıdır ve doğrusallık koşulu yalnızca elektrot doygunluğunun çok altında karşılanır. Bu nedenle sıyırma voltametrisi esas olarak iz analizinde kullanılır. Saptama sınırı, biriken maddenin aktivitesi ile analitin toplu konsantrasyonu arasındaki orantı faktörüne bağlıdır. Bu faktör, kimyasal birikim durumunda sabittir, ancak elektrokimyasal birikim için elektrot gerilimine bağlıdır. Maksimum sıyırma akımı ile analit konsantrasyonu arasındaki orantı faktörü nadiren tam olarak bilinir. Aslında, sıklıkla göz ardı edilir. Analiz için doğrusal ilişkiyi ampirik olarak kurmak yeterlidir. Bu ilişkinin eğimi bir örnekten diğerine değişebilir (Lovrić, 2010).

2.7.3.1. Anodik Sıyırma Voltametri

Anodik sıyırma voltametrisi (ASV), sıyırma analizinin en yaygın kullanılan şeklidir. ASV 'nin son derece düşük saptanması, yüksek doğruluğu, çok elemanlı ve türleştirme yetenekleri, uygun maliyeti, yerinde ve çevrim içi ölçümlere uygunluğu ile birleştiğinde, onu iz metal analizi için en güçlü tekniklerden biri yapar (Daniele, 2005).

2.7.3.2. Katodik Sıyırma Voltametri

Katodik sıyırma voltametrisi (CSV), karmaşık çevresel, klinik ve endüstriyel numunelerde eser ve ultra eser analizlerin kantitasyonu için yaygın olarak kullanılan bir elektrokimyasal teknikler grubudur. Ön zenginleştirme adımından kaynaklanan mükemmel hassasiyet, çok seyreltik numunelerde analitlerin belirlenmesine izin verir. CSV 'deki elektrokimyasal zenginleştirme işlemi, çözünmeyen bir tuzun (geleneksel CSV) anodik çökertilmesinden veya bir metalin uygun bir yüzey aktif kompleksinin adsorpsiyonundan (yüzeysel CSV) oluşabilir. Ön zenginleştirme çok az veya hiç ilave reaktif gerektirmez, böylece numune kontaminasyonu riskini en aza indirir. Zenginleştirme adımı, analizi numune matrisinden izole ederek yöntemin seçiciliğini ve kararlılığını da geliştirir. Sıyırma adımı sırasında doğrusal tarama, diferansiyel Puls, kare dalga, merdiven veya alternatif akım işlemleri dahil olmak üzere çeşitli voltametrik dalga biçimleri kullanılabilir (Achterberg ve ark. 2018).

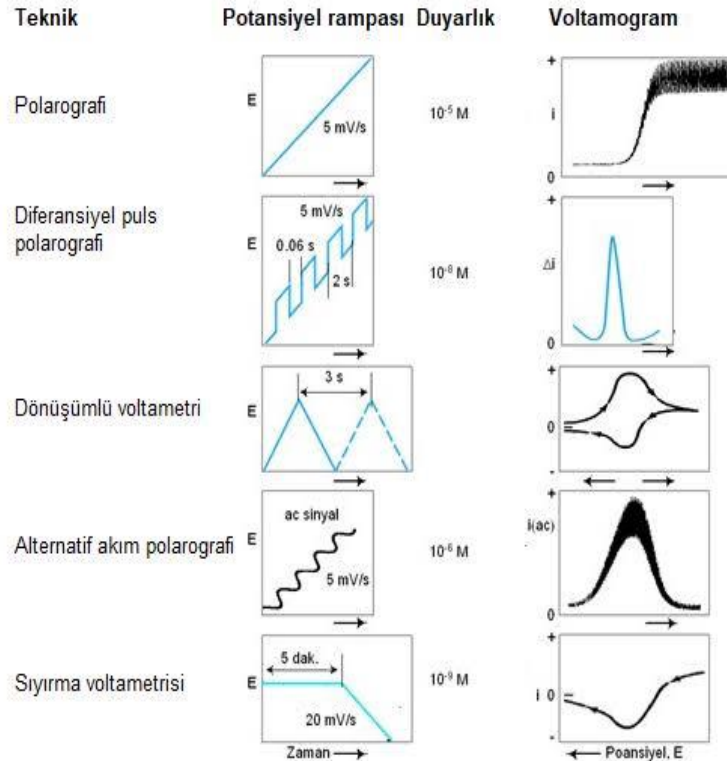
2.7.3.3. Adsorptif Sıyırma Voltametri

Adsorptif Sıyırma Voltametrisi (AdSV), literatürde birkaç adla rapor edilir: (i) en yaygın olanı, adsorptif sıyırma voltametrisi; (ii) neredeyse her zaman indirgemeye maruz kalan metal analitleri için kullanılan adsorptif katodik sıyırma voltametrisi; (iii) analit oksitlendiğinde soğurmalı anodik sıyırma voltametrisi; (iv) daha önce 80 'lerde metal analitler için kullanılan katodik sıyırma voltametrisi. Burada en yaygın ve kapsamlı terim olduğu için “adsorptif sıyırma voltametrisi” terimi kullanılacaktır. AdSV 'deki zenginleştirme adımı, analitin küçük bir fraksiyonunun elektrot yüzeyine elektrolitik olmayan adsorpsiyonundan oluşur. Adsorpsiyon verimini belirlediği için adsorpsiyon gerilimi dikkatli bir şekilde seçilmelidir; çoğu durumda, analitin indirgeme geriliminden biraz daha pozitifdir (0,1 V veya daha fazla) veya oksidasyon geriliminden biraz daha negatiftir. Sıyırma adımı, analit için beklenen reaksiyona (indirgeme veya oksidasyon) bağlı olarak daha fazla negatif veya pozitif gerilime yönelik bir taramadan oluşur; analitin veya onunla ilgili bir türün redoks işlemi nedeniyle ortaya çıkan akım ölçülür. AdSV, hem metal iyonlarının hem de organik bileşiklerin tayini için uygundur (Kalvoda ve Kopanica, 1989; Van den Berg, 1989). Katodik (yani indirgemeye dayalı) yöntemler anodik olanlardan daha yaygındır, çünkü geleneksel olarak birçoğu dar bir anodik aralığa

sahip cıva bazlı elektrotlar üzerinde geliştirilmiştir. Adsorptif biriktirme yaklaşımı, kısa adsorpsiyon süreleri ile çok etkili bir ön konsantrasyon sağlar, hızlı ve son derece hassas ölçümlere olanak tanır. AdSV 'nin saptanma sınırı tipik olarak 10^{-9} ila 10^{-11} mol L⁻¹ arasında olduğu gibi daha düşük de olabilir (Abollino ve ark., 2018).

2.7.3.4. Potansiyometrik Sıyırma Voltametri

Adsorptif sıyırma analizi, çok sayıda elementi izlemeye yönelik sıyırma ölçümlerinin kapsamını büyük ölçüde geliştirir. Bu tekniğin biriktirme kısmı Adsorptif Sıyırma Voltametri ile benzerlik göstermektedir. Analiz edilecek metaller, elektrokimyasal indirgemeyle cıva ile amalgam oluşturacak şekilde elektrot üzerinde biriktirilmesi sağlanır. Sıyırma basamağında ise, hücre potansiyostattan ayrılarak potansiyometreye bağlanır. Hücre içerisine sabit hızla belirli bir yükseltgen ilave edilir. Yüzeydeki maddeler, yükseltgenme potansiyellerine göre sırasıyla belirli potansiyellere indirgenerek yüzeyden sıyırılması sağlanır. Yüzeydeki maddelerin sıra ile yükseltgenmesi esnasında, potansiyel basamaklar şeklinde değişim meydana gelir. Potansiyel değişimini incelediğimizde, her basamağın süresi, o potansiyelde yükseltgenen metalin miktarı ile orantılı olarak meydana gelmektedir (Wang, 2006).



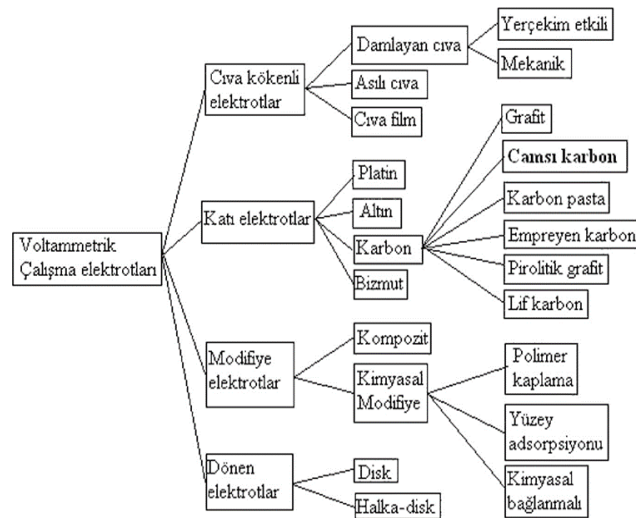
Şekil 2.8. Uygulanan potansiyel rampasına karşı elde edilen voltamogramlar
(<http://bilsenbesergil.blogspot.com>)’dan düzenlenmiştir.

2.8. Voltametrinde Kullanılan Elektrotlar

Voltametrik tepkimelerde çalışma elektrotu olan elektrotlar yükseltgenme-indirgenme, redoks tepkimeleri oluşturmaktadır. Tepkimeler genelde ara yüzey kısmında olduğu için elektrot seçimi bu yüzden önem arz etmektedir. Seçilen iyi bir çalışma elektrot olursa verilen yanıtın daha hızlı, yüzeyin aktif, daha doğru, daha duyarlı, daha hassas ve en önemlisi sağlıklı ölçüm olmasını sağlar.

Civa, platin, bizmut, altın, camımsı karbon grafit, pirolitik karbon, lif karbon ve modifiye elektrotlar voltametrinde çalışma elektrodu olarak kullanılmaktadırlar. Voltametrik yöntemlerde kullanılan çalışma elektrotlarda polarlanmanın olabilmesi için elektrotların yüzey alanlarının küçük olması gerekmektedir. Bu elektrotlara mikro elektrotlar denilmektedir. Mikro elektrotların kullanılması sonucunda örnekteki elektroaktif türlerin çok küçük bir miktarı elektrokimyasal tepkimeye girer ve örneğin bileşimi hemen hemen aynı kalır. Böylece aynı örneğin defalarca voltamogramı alınabilir. Voltametrinde kullanılan elektrot türlerinin sınıflandırılması Şekil 2.9 ’da verilmiştir (Karabudak, 2013).

Elektrokimyasal tepkimeler indirgenme ve yükseltgenme yani redoks tepkimeleri denmektedir. Elektron geçiş, aktarımı gerçekleşir ve hücre adı verilen bir sistemin içinde oluşur. Elektrokimyasal tepkimelerde ikili ya da üçlü elektrot düzeneğinde bulunur. Düzenek için ayrıca destek çözeltisi gereklidir.



Şekil 2.9. Çalışma elektrotlarının sınıflandırılması (Karabudak, 2013).

2.8.1. Referans Elektrot

Çalıştığımız elektrokimyasal yöntemde gerilim dışardaki ortama karşı nötr, etkisiz ve analiz devam ederken yöntemin geriliminin sabit olduğu elektrotlara denmektedir. Referans elektrotlar analiz sürecinde etken maddelere karşı ilgisiz ve tepkimede tersinir çalışmaktadır. Bu tezde kullanılacak referans elektrot ise gümüş/gümüşklorür (Ag/AgCl) elektrottur (Şekil 2.10). Bu referans elektrodun muhafaza edilme şekli: 3 M KCl çözeltisine daldırılır ve bu çözelti içerisinde muhafaza edilir



Şekil 2.10. Referans elektrot

2.8.2.Yardımcı Elektrot

Yardımcı elektrot, karşıt elektrot olarak da bilinir. Platin, tungsten gibi yarısoy metallerden yapılmaktadır. Kaynaktan alınan elektriği çözeltiden alıp çalışma elektroduna taşır. Yardımcı elektrot kullanılmasının nedenlerinden biri, yüksek gerilim durumunda porlanmaya karşı olmasıdır. Bu tezde yardımcı elektrot olarak platin tel kullanılmıştır (Şekil 2.11).



Şekil 2.11. Platin elektrot (<https://images.app.goo.gl>)'den düzenlenmiştir.

2.8.3. Çalışma Elektrotu

Bu tez çalışmasında çalışma elektrotu olarak bor katkılı elmas elektrot (BDD) kullanılmıştır (Şekil 2.12).

Şekil 2.12’ de verilen BDD elektrodunun yapısında: tungsten, silikon, niyobyum ile kaplanmış kalın bir tabaka bulunmaktadır.



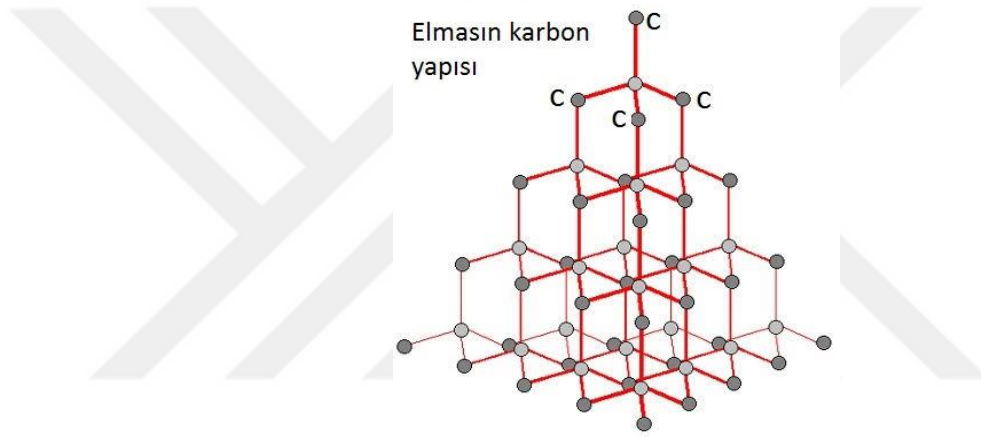
Şekil 2.12. Bor Katkılı Elmas Elektrot

Elektrokimyasal çalışmalarda kullanılmak için uygun, yüksek performanslı modern elektrot olarak görülebilecek bir elektrottur. BDD elektrotlar, Alan Emisyon Transistörleri, Schottky diyotları gibi yüksek frekans ve yüksek güç uygulamaları ve özellikle elektrokimyasal sensörlere uygulanan elektrot ve organik ve inorganik bileşiklerin elektro-sentezi için umut verici bir malzemedir (Kraft, 2007; Chaplın ve ark. 2013; Gandini, 2000; Suffredini, 2004). Bugüne kadar, iletken elmas, sulu çözeltide çok düşük arka plan akım yoğunluğu ve geniş gerilim rüzgar dahil olmak üzere diğer karbon malzemeleri ve metallerle karşılaştırıldığında birçok üstün özelliğe sahiptir. Elmas elektrotun avantajı, platin ($\sim 2,0$ V), camsı karbon ($\sim 2,5$ V) ve grafit ($\sim 2,0$ V) gibi geleneksel elektrotların çalışma gerilimi aralığı dışında kalan belirli gerilimlerde redoks reaksiyonlarının saptanmasına izin vermesidir (Chaplın ve ark. 2010; Kapalka ve ark. 2008; Canızares ve ark. 2004).

Elmas ve grafit en ilginç minerallerden ikisidir ve her ikisi de karbon allotroplarıdır. Elmaslar şeffaf ve parlakken, grafit opak ve metaliktir. Bir diğer önemli fiziksel fark ise sertlikleridir. Doğada bilinen en sert madde olan elmas, cam kesmek için

ve endüstriyel matkap uçlarında kullanılır, nadir bulunması ve benzersiz kristal yapısı nedeniyle çok rağbet görür ve kuyumculukta kullanılır. Grafit çok yumuşaktır. Sertlik ve diğer fiziksel özelliklerdeki aşırı farklılıkların nedeni, moleküler kristal yapıları ile açıklanmaktadır (Ozkan ve ark., 2015).

Elmas, karbon allotroplarının yüksek basınç, yüksek sıcaklıktan kaynaklı baskı altında kalıp oluşmuştur. Elmas, saf karbondan oluşmuş bir mineraldir. Mohs sertlik skalasına (Mohs sertlik cetveli) göre en sert mineral elmas olarak tabir edilmektedir. Elmas görünüm olarak: saydam bir yapıya sahiptir. Renk olarak: renksiz, sarımsı, siyah gibidir. Elmas sadece bor karbür ile çizilebilmektedir. Elmas sp^3 hibritleşmesi yaparken, grafit ise sp^2 hibritleşmesi yapmaktadır. Elmasın kristal yapısı Şekil 2.13' de verilmiştir.



Şekil 2.13. Elmasın yapısı (<http://bilsenbesergil.blogspot.com>)’dan düzenlenmiştir.

Elmas optik özellik olarak: kimyasal tepkimelere ilgisiz, yoğunluk, sertlik, ısı iletkenliği, elektriksel özelliklerinden dolayı yüksek performans, duyarlı elektrotlar arasında yer alacağı görülmektedir. BDD elektrot, gerilim aralığı, sağlamlık, dayanıklılık, düşük gürültü sinyali gibi birçok olumlu özelliği bir arada bulundurmaktadır. Geniş gerilim aralığı, düşük akımla çalışması, asidik ve bazik ortamlarda çalışması, korozyon ve yüzey kirlenmelerine karşı dayanıklılığı gibi özellikler tercih edilmesine sebep olmuştur (Tyszczyk ve ark., 2014; Sochr ve ark., 2014). Enzimatik olmayan glikoliz için elektrokimyasal yöntem kullanılarak BDD elektrodunun iyi seçicilik, ve uzun vadeli kararlı yapıya sahip olduğu görülmektedir (Gong ve ark., 2019). Adsorptif sıyırma voltametri ile yapılan ölçümlerde BDD elektrodu ile hassas, kullanışlı ölçümle doğrusal yanıt alınmıştır (Yardım ve ark., 2018). Elmas elektrotların diğer karbon elektrotlara göre yanıt zamanı, sağlamlık, belirtme sınırı, yanıt kesinliği, sertlik, optik özellikleri ve yanıt kararlılığı gibi birçok üstün özellikleri bulunmaktadır. BDD elektrotları ilaç analizlerinde,

organik sentez ve su arıtımı gibi birçok çalışma alanlarında kullanılmıştır (Önal, 2023;Yardım ve ark., 2010; Yardım ve Şentürk 2014; Levent ve ark., 2014a-b; Švorc ve ark., 2018; Lourencao ve ark., 2020; Cinkov ve ark., 2016).



3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Malzemeler

Bu tez çalışmasında aşağıdaki araç-gereçler kullanılmıştır.

- ✓ Analizör olarak Autlab PGSTAT 128N (Nova 1,11 yazılımı ile birlikte) hücre standı ile birlikte kullanılmıştır (Şekil 3.1).
- ✓ Bor Katkılı Elmas Elektrot (BDD) Çalışma elektrotu; BDD; bor doping seviyesi 1000 ppm, elektrik direnci 0,075 Ω cm , iç çapı 3 mm) inert bir poli eterketon (PEEK) gövde içinde satın alındı (Windsor Scientific Ltd., Birleşik Krallık).
- ✓ Yardımcı (karşılaştırma) elektrotu: Platin tel (MF: 1032, BAS)
- ✓ Referans elektrotu: Ag/AgCl (3M KCl; MF 1063, BAS)
- ✓ Deney hücreleri: 3 bölmeli 10 ml kapaklı standart cam hücre (BASi-MR-1208)
- ✓ pH metre: (Termo scientific Orion 3 star)
- ✓ Karıştırma sistemi manyetik karıştırıcı (ARE heating magnetic stirrer)
- ✓ Cam (pyrex®) farklı hacim ölçülerinde çözelti şişeleri, makro ve mikro (çeşitli ölçülerde) pipetler, deney tüpleri, beher, cam tüpler.



Şekil 3.1. Autlab, PGSTAT128N Cihazı ve hücre standı

3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Deneylerde kullanılan kimyasal maddeler Çizelge 3.1.'de verilmiştir.

Çizelge 3.1. Deneylerde kullanılan kimyasal maddeler

Maddenin Adı	Üretici Firma
$C_{43}H_{55}N_5O_7 \cdot H_2SO_4 \cdot xH_2O$ (Vindesin sülfat tuzu)	Sigma
NaOH (Sodyum hidroksit),	Merck
Al_2O_3 (Alüminyum oksit)	Merck
HNO_3 (Nitrik asit, % 65)	Merck
HCl (Hidroklorik asit,%37),	Merck
H_2SO_4 (Sülfürik asit, %98)	Merck
CH_3COOH (Asetikasit %99)	Merck
NaCl (Sodyum klorür)	Merck
H_3PO_4 (Fosforik asit ,%85),	Merck
H_3BO_3 (Borik asit)	Merck
C_2H_6OS (Dimetil Sülfoksit, DMSO)	Merck
$Na_2HPO_4 \cdot 7H_2O$ (Disodyum hidrojen fosfat)	Merck
CTAB (Setiltrimetilamonyum bromür)	Merck
SDS (Sodyum dodesil sülfat)	Merck
Triton X-100 (Polietilen glikol tert-oktifenil eter)	Merck
Tüm çalışmalarda Milli-Q sistemi (Millipore) ile saflaştırılmış su kullanılmıştır.	

3.3. Çözeltilerin Hazırlanışı

3.3.1. Vindesin Çözeltilisinin Hazırlanışı

$2,93 \times 10^{-3}$ M Vindesin'in stok çözeltisi Dimetilsülfoksit içinde hazırlandı. Stok çözelti kullanılarak çalışma çözeltileri destek elektrolit çözeltiler ile birlikte hazırlandı. Çözeltiler $+4^\circ C$ buzdolabında ısı ve ışıktan koruma amacıyla saklanmıştır.

3.3.2. Destek Elektrolit Çözeltilerinin Hazırlanışı

Destek elektrolitler Britton-Robinson (0.04 M BR, pH 2.0-12.0 aralığında) fosfat (0.1 M PBS, pH 2.0; 3.0; 7.0) ve asetat (0.1 M ABS, pH 4.8) tamponları hazırlanmıştır. Tampon çözeltilerinin pH ayarlaması NaOH (5 M) ve HCl (5 M) çözeltileri ile yapılmıştır.

3.3.3. Sürfaktan Çözeltilerinin Hazırlanışı

Sürfaktan olarak anyonik tip 0,1 M SDS (Sodyumdodesil sülfat), katyonik tip 0,1 M CTAB (Setil trimetil amonyum bromür) ve nötr tip 0,1 M Triton X-100 kullanıldı. Solüsyon hazırlama ve temizlemenin tüm adımlarında ultra saf su kullanıldı (öz direnç $<18,2 \text{ M}\Omega \text{ cm}$, Milli-Q su, Millipore, UK). Tüm analit çözeltileri 4°C'de buzdolabında muhafaza edilmiştir.

3.4. BDD Elektrot Ön İşlemi

Tüm katı elektrotlarda temizliğin önemi olduğu gibi BDD elektrodunda temizlik önemlidir. Temizlenmeyen BDD elektrodu yüzeyi kirlendikçe deney sonucuna farklı sonuçlarla etki edebildiği gibi pik değerlerini de değiştirebilmektedir ya da pik kaymalarına sebep olabilmektedir. Bu sonuçları doğurmaması adına BDD elektrodunun temizliği iyi bir şekilde yapılmalıdır. Günlük ölçümlere başlamadan önce, BDD elektrodun temizliğinde: bir miktar alümina tozu (Al_2O_3 , 0,01 mm çapında) parlatma pedin (BAS MF 1040) üzerine bırakılır ve tozun üzerine saf su ilave edilerek bulamaç karışımı elde edilir. Oluşan karışımın içinde dairesel hareketler çizilerek elektrot temizlenir ve saf suyla yıkanır.

Mekanik olarak temizlenmiş BDD elektrotunun aktivasyonu için katodik veya anodik (karşılaştırma amacıyla) ön işlemi, diğer elektrokimyasal deneylere başlamadan hemen önce günde bir kez +1,5 V 300 s uygulanarak 0,5 M H_2SO_4 içeren deney hücresinde gerçekleştirilmiştir. Bireysel ölçümler arasında, tekrarlanabilir ve güvenilir sonuçlar elde etmek için aynı koşullar altında 60 saniye boyunca bir aktivasyon programı uygulanmıştır.

3.5. Voltametrik Teknik

Bu tez çalışmasında; Çalışma elektrodu (BDD), referans elektrot (Ag/AgCl) ve Platin (Pt) tel yardımcı elektrot üçlü elektrot sisteminde ile kullanılmıştır. PGSTAT128N, Autolab olarak kullandığımız bu cihaz, elektrokimyasal ölçümlerinin alındığı (Nova 1.11 yazılımı ile) 10 ml elektrokimyasal hücreden oluşur (ayrı bölme ve kapak içerir). Bu potansiyostat cihazı yazılımı bir bilgisayar tarafından çalıştırılabildiğinden, verilerin toplanması ve değerlendirmesi kolaydır.

Elektrokimyasal analize başlamadan önce deney için öncelikle:

- ✓ Deneye başlamadan önce her defasında, +1.4 volt 300 sn 0.5 M H_2SO_4 ile anodik yönde BDD elektrota aktivasyon yapıldı.
- ✓ Tüm ölçümler +1.4 V / 60 sn 0.5 M H_2SO_4 içinde aktive edildi.
- ✓ Vindesin ilacının elektroanalitik özelliklerinin incelenmesi ve miktar tayini için CV ve SWV yöntemleri BDD elektrotu yüzeyinde uygulandı.
- ✓ Farklı pH / destek çözeltisi, madde biriktirmesi ve gerilim tarama hızı gibi parametrelerin elektrot yanıtı etkisi araştırıldı.
- ✓ Ayrıca BDD elektrodu deney sırasında sürekli kullanıldığı için her gün temizlenmesine dikkat edilmiştir. Yumuşak bir parlatma pedi üzerinde alümina bulamacı (0.3 μm , Buehler) kullanılarak günlük olarak mekanik olarak dairesel hareketler ile temizlenip parlatıldı daha sonra saf su ile yıkandı.
- ✓ Çalışma elektrotunun bu hazırlık adımlarından sonra, üç elektrotlu sistemde yer alan 10 mL analiz edilen çözelti içeren deney hücresine yerleştirildi. pH'ı ölçmek için termo bilimsel orion 3 yıldızlı pH metre kullanıldı.
- ✓ Son olarak kare dalga adsorptif sıyırma voltametrisi (SW-AdSV) tekniğinin özellikleri belirlendi, bu teknikle beraber ticari ilaç formlarındaki numunelere uygulandı.
- ✓ Tüm deneyler en az üç kez tekrarlanmak koşuluyla gerçekleştirildi.

BDD elektrodu üzerinde Vindesin'in elektrokimyasal özellikleri ve voltametrik tayini aşağıdaki gibi özetlenebilir: Bileşiğin tayini için iki farklı voltametrik deney hücresi (10 mL) kullanıldı. Hücrelerden birinde analit solüsyonunu bulunurken, diğeri sadece 0,5 M H_2SO_4 içeren ve BDD elektrodunun elektrokimyasal ön işleme tabi tutulduğu hücredir (Bölüm 3.4). Voltametrik ölçümler, 0.0 V ile +1.4 V arasında değişen potansiyellerde CV

ve SWV teknikleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. CV ve SW-AdSV çalışmaları, aktive edilmiş BDD elektrodu (Bölüm 3.4)kullanılarak farklı destek elektrolitlerinde gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla; ön işlem görmüş BDD elektrodunun elektrot tepkisi, destekleyici elektrolit tipi, pH, biriktirme parametreleri, potansiyel tarama hızı ve SW parametreleri ile ilgili olarak kapsamlı bir şekilde incelenmiştir.

Son olarak voltametrik yöntemin analitik performansı ve gerçek numunelere uygulanması belirlenen optimum koşullar altında gerçekleştirilmiştir. Deneyler laboratuvar sıcaklığında üç kez yapılmıştır.

3.5.1. Voltametrik Tekniğin Gerçek Numunelerde Uygulanması

3.5.1.1. Flakon Çözeltisi

Ticari ilaç şekline yöntemin uygulanması için, yerel eczaneden satın alınan Eldisine® flakon solüsyonu kullanılmıştır (1 flakon, 5 mg / 2 ml saf Vindesin sülfat 'a eşdeğerdir). Flakon içeriği hazırlandıktan sonra destek elektroliti ile beraber (optimum koşullar için seçilen) bu karışımdan (1 mM SDS içeren BR pH 2.0) μL düzeyinde voltametrik hücreye eklenmiştir. Kalibrasyon yöntemi ile miktar tayini işlemi gerçekleştirilmiştir. Deneyler üç defa tekrar edilmiştir.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

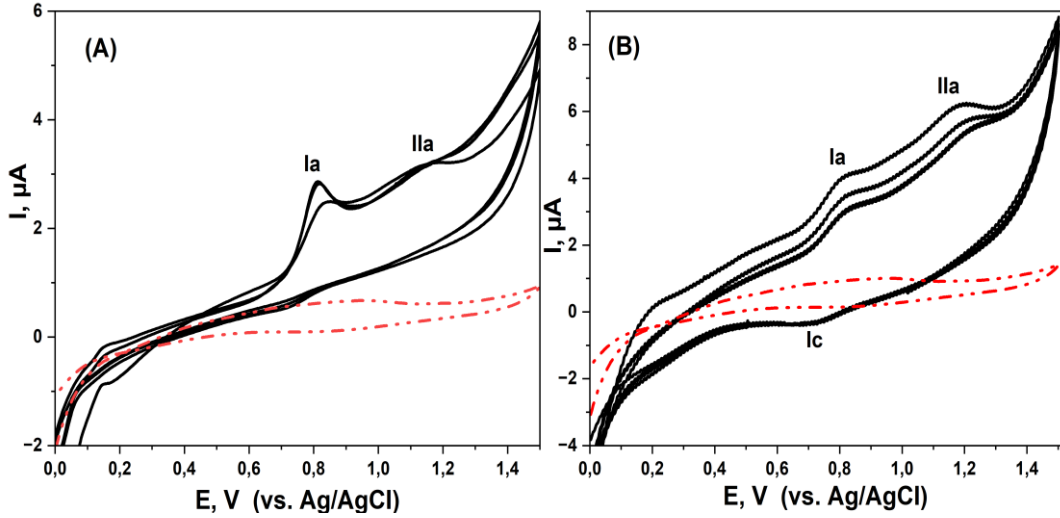
4.1. Vindesin'in BDD Elektrot Üzerinde Elektrokimyasal Davranışın İncelenmesi

Karbon temelli katı elektrotlardan biri olan APT-BDD elektrodu üzerinde Vindesin ilacının gerilim-hız taraması, pik morfolojisi ve tüm elektrokimyasal süreci yorumlayabilmek için, farklı destek çözeltilerinde (farklı pH'larda) CV tekniği ile elektrokimyasal özellikleri incelenmiştir. CV tekniği ile anodik pik akımı ve gerilimin, tarama hızının değişmesi koşuluyla piklerde meydana gelen değişimlerden ötürü difüzyon, adsorpsiyon ve elektron aktarımı gibi kimyasal reaksiyon olaylarının varlığı belirlenmeye çalışılmıştır.

4.1.1. Döngüsel Voltametri

1.465×10^{-4} M Vindesin'in APT-BDD elektrot kullanılarak BR tamponu (pH 2.0, 1 mM SDS içeren) içinde 0.0 V ile +1.4 V gerilim taramasında 0.0 V başlangıç gerilimi ve 10 mVs^{-1} gerilim tarama hızı ile üç döngülü CV 'leri (Şekil 4.1A) ve 100 mVs^{-1} gerilim tarama hızı ile üç döngülü CV 'leri (Şekil 4.1B) kaydedildi. Şekil 4.1A 'da analit ve destek çözeltilisine ait voltamogramlar karşılaştırıldığında yaklaşık Ia (+0.80 V) ve IIa (+1.12 V) civarlarında iki yükseltgenme piki göstermiştir. Şekil 4.1B 'de analit ve destek çözeltilisine ait voltamogramlar karşılaştırıldığında ise yaklaşık Ia (+0.90 V) ve IIa (+1.20 V) iki yükseltgenme piki göstermiştir. Her iki şekilde de döngü sayısı aynı olmasına rağmen 10 mVs^{-1} ve 100 mVs^{-1} gerilim tarama hızlarındaki pik akımları karşılaştırıldığında; gerilim tarama hızı arttıkça yükseltgenme pik akım değerlerinde artış gözlenmiştir.

Negatif yönde taramaya devam edildiğinde 100 mVs^{-1} gerilim tarama hızında yaklaşık Ic = +0.67 V civarında bir indirgenme pik verisi elde edilmiştir (Şekil 4.1B).

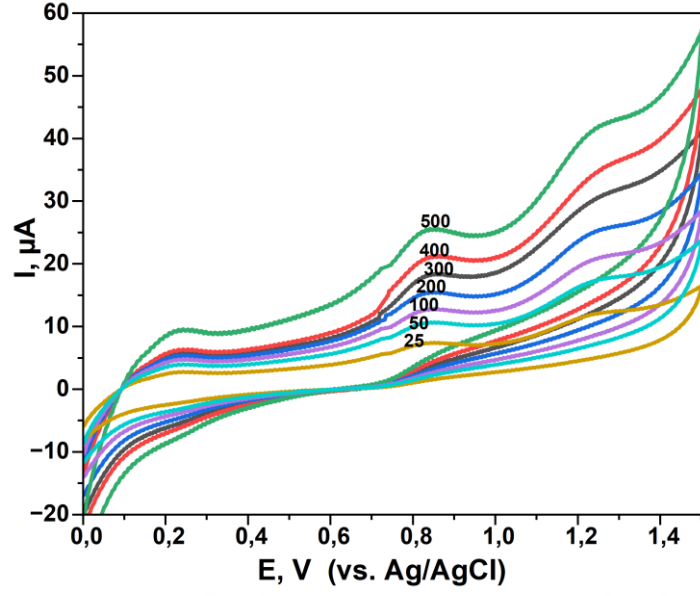


Şekil 4.1. 1.465×10^{-4} M Vindesin'in APT-BDD elektrot kullanılarak BR tamponu (pH 2.0, 1 mM SDS içeren) içinde üç döngülü voltamogramları (A) Gerilim tarama hızı, 10 mVs^{-1} ; (B) Gerilim tarama hızı, 100 mVs^{-1} . Kesikli çizgili, destek elektroliti.

4.1.1.1. Gerilim Tarama Hızının Etkisi

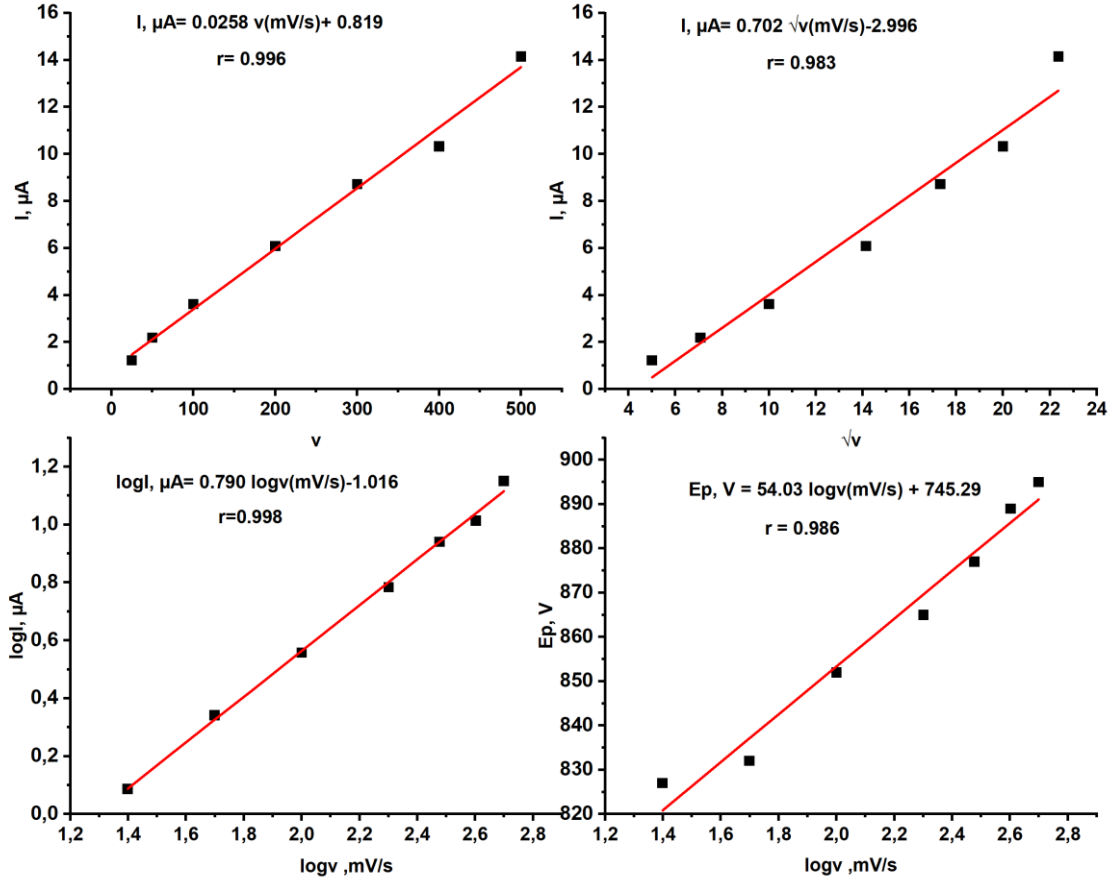
1.465×10^{-4} M Vindesin'in APT-BDD elektrot kullanılarak BR (pH 2.0, 1 mM SDS içeren) tamponu içinde gerilim tarama hızının Vindesin'in elektrokimyasal yükseltgenmesi üzerine etkisini incelemek amacıyla 0.0 V ile +1.5 V gerilim tarama aralığında $25\text{-}500 \text{ mVs}^{-1}$ arasındaki gerilim tarama hızlarında tek döngülü voltamogramları kaydedilmiştir.

Şekil. 4.2 'den görüldüğü üzere hız arttıkça ilk yükseltgenme basamağının (Ia) belirginliğinin daha artmış olmasından dolayı, tarama hızı arttıkça yükseltgenme pik geriliminin daha pozitif değerlere doğru kaydığı gözlenmiş ve bu nedenle çalışmanın devamında analitik sinyal olarak bu basamak seçilmiştir.



Şekil 4.2. 1.465×10^{-4} M Vindesine'in APT-BDD elektrot kullanılarak BR tamponu (pH 2.0, 1 mM SDS içeren) içinde farklı tarama hızlarındaki (25-500 mVs⁻¹) tek döngülü voltamogramları.

1.465×10^{-4} M Vindesine'in APT-BDD elektrot kullanılarak BR tamponu (pH 2.0, 1 mM SDS içeren) içinde elde edilen (v - I_p , $\sqrt{v}$ - I_p , $\log v$ - $\log I_p$ ve E_p - $\log v$) grafikleri Şekil 4.3. 'te verilmiştir.



Şekil 4.3. 1.465×10^{-4} M Vindesin'in APT-BDD elektrotu kullanılarak BR tamponu (pH 2.0, 1 mM SDS içeren) içinde elde edilen; v - I_p , $\sqrt{v}$ - I_p , $\log v$ - $\log I_p$ ve E_p - $\log v$ grafikleri.

Şekil 4.3 'ten $25-500 \text{ mVs}^{-1}$ aralığındaki gerilim tarama hızı ile pik akımı ilişkisinde elde edilen doğrusallık denklemleri ise aşağıdaki gibidir:

$I_p (\mu\text{A}) = 0.702 \sqrt{v (\text{mVs}^{-1})} - 2.996$	$r = 0.983$
$I_p (\mu\text{A}) = 0.0258 v (\text{mVs}^{-1}) + 0.819$	$r = 0.996$
$\log I_p (\mu\text{A}) = 0.790 \log v (\text{mVs}^{-1}) - 1.016$	$r = 0.998$

Elektrokimyasal çalışmalarda; çalışma elektrotu üzerinde gerçekleşen sürecin difüzyon kontrollü ($I_p/\sqrt{v}$; arasındaki bağıntı doğrusal ve I_p/v ; arasındaki bağıntı üstel), adsorpsiyon kontrollü bir pik oluşumu söz konusu olduğu durumlarda (I_p/v ; eğrisi

doğrusal ve $\log I_p - \log v$ eğrisinin eğimi=1), difüzyon katkılı bir adsorpsiyon ($\log I_p - \log v$ eğrisinin eğimi=0.5-1 arası) ve tamamen difüzyon kontrollü ise ($\log I_p - \log v$ eğrisinin eğim=0.5) eşit olarak kabul edilir (Laviron ve ark., 1980).

Bu sonuçlara göre;. $I_p/\sqrt{v}$ arasındaki doğrusal değişim ve $\log I_p - \log v$ arasındaki bağıntının eğiminin 0.790 (eğim değeri 0.5-1 arası) olması APT-BDD elektrot yüzeyinde meydana gelen sürecin Vindesin molekülünün yükseltgenme olayının çalışılan koşulda difüzyon kontrolü adsorpsiyon bir davranış olabileceğini düşündürmektedir

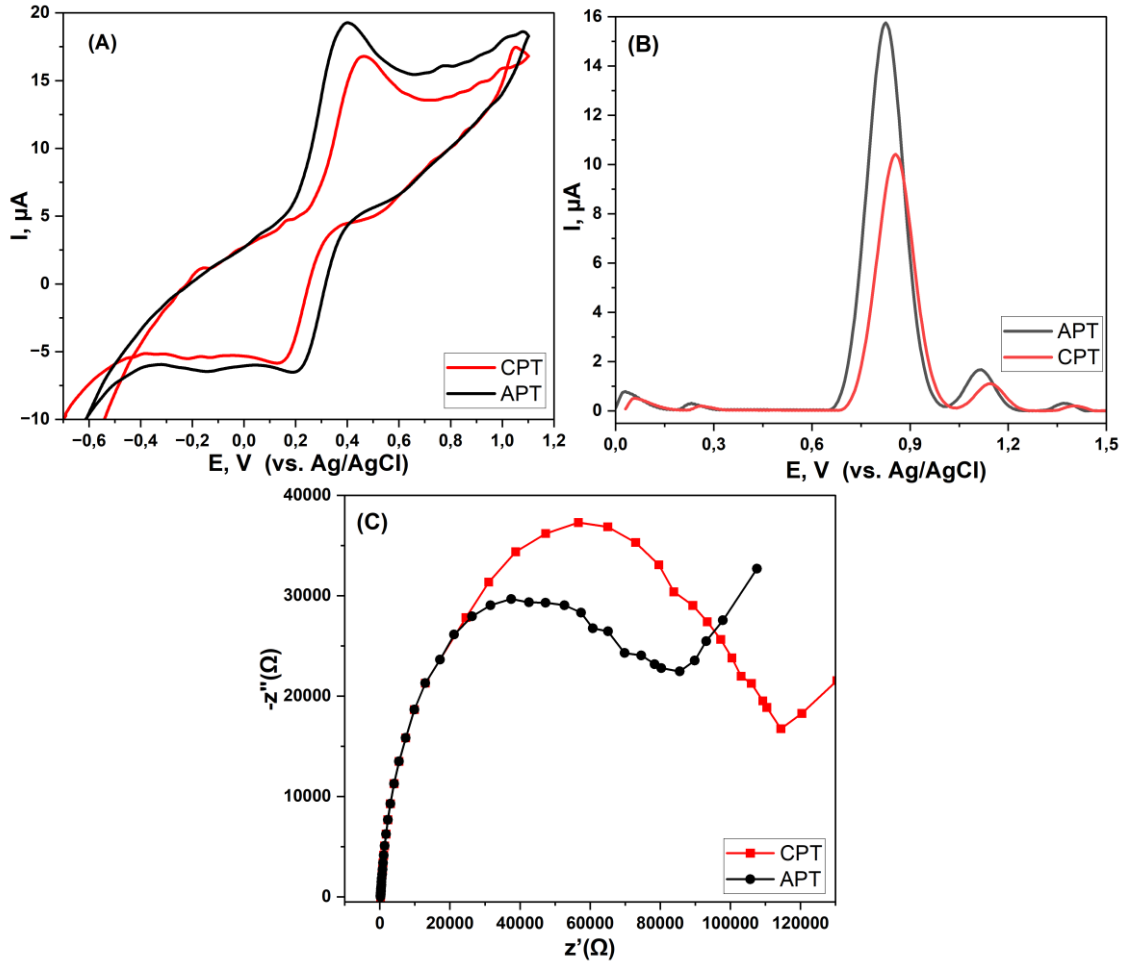
Diğer taraftan, voltamogramlardan görüldüğü üzere; 25-500 mVs^{-1} aralığında pik gerilimleri hafifçe daha pozitif bölgeye kaymıştır. Bu olgu, tersinmez ya da yarı-tersinir elektrokimyasal tepkimesi için karakteristiktir (Bard ve Faulkner, 2000).

$E_p/\log v$ ilişkisi, çalışılan gerilim tarama hızı aralığında aşağıdaki gibi ifade edilebilir: E_p

$$(V) = 54.03 \log v \text{ (mVs}^{-1}\text{)} + 745.29 \quad r = 0.986$$

4.1.1.2. BDD Elektrotun Aktivasyonu

Daha hassas ve tekrarlanabilir sonuçlar elde etmek için BDD elektrodu anodik ön işlem (APT) ve katodik ön işlem (CPT) ile etkinleştirildi. Aktivasyon işlemi 0,5 M H₂SO₄ ortamında gerçekleştirildi. CV ve SWV teknikleri, APT ve CPT ile ön işlem görmüş BDD elektrodunun yüzey morfolojisinden ziyade daha yüksek sinyal yoğunluğuna sahip analitik pik noktalarının yorumlanması ve anlaşılması için kullanıldı. Bunun için, voltametrik ölçümler standart redoks probu, 5 mM [Fe(CN)₆]^{3-/4-} 0.1 M KCl çözeltisinde yapılmıştır. Şekil 4.4A' de görüldüğü gibi CV tekniği ile -0.6 V ile +1.1 V potansiyel aralığında voltamogramlar alınmıştır. Ayrıca [Fe (CN)₆]^{3-/4-} için APT-BDD ile elde edilen ΔE_p değeri (0.20 V), CPT-BDD ile elde edilen değerden daha küçük görünmektedir (ΔE_p = 0.32 V). Aynı zamanda, Şekil 4.4B 'de görüldüğü gibi, SWV tekniği ile APT-BDD prosedürü için daha hassas sonuçlar elde edilmiştir. Şekil 4.4C 'deki EIS deneylerinin ölçümlerinde Randles tipi bir eşdeğer elektrik devresi ([R]([RW]C)T)) kullanılmıştır. Devredeki elektron transfer hızını gösteren direnç değerleri (R_{ct}) 55.7 kΩ (APT-BDD) ve 91 kΩ (CPT-BDD) değerlerinde gözlenmiştir. Şekil 4.4C EIS 'deki direncin değişimiyle Şekil 4.4.A 'daki CV 'de değişime uğrayan ΔE_p değerlerinin paralellik gösterdikleri belirlenmiştir. Bu bilgiler ışığında APT-BDD prosedürü ile elektrot yüzeyindeki elektron transfer hızı CPT-BDD 'ye göre daha hızlıdır. Bu nedenle, bu çalışmanın geri kalanı için APT prosedürü seçildi ve her deney gününün başında uygulandı.



Şekil 4.4. 1.465×10^{-4} M Vindesin'in APT-BDD elektrot kullanılarak BR tamponu (pH 2.0, 1 mM SDS içeren) içinde elde edilen (A) 100 mVs^{-1} tarama hızında 5 mM $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3/4}$ in 0,1 M KCl CV 'leri, (B) SW sıyırma voltamogramları. biriktirme süresi 60 sn; birikim gerilimi, 0.0 V. SW değişkenleri: frekans, 15 Hz; adım gerilimi, 4 mV; amplitüd, 70 mV. (C) APT ve CPT 'ye ait impedans spektrumları

4.1.2. Sıyırma Voltametrisi

Döngüsel voltametriden elde edilen verilerle Vindesin ilacının yükseltgenmesi, farklı destek elektrolitlerde (farklı pH 'larda) ve APT-BDD elektrodu kullanılarak SW-AdSV yöntemiyle incelenmiştir.

4.1.2.1. Destek Elektroliti ve pH Etkisi

Analit bileşiğinin elektrokimyasal özelliklerinin açıklanmasında kullanılacak olan farklı destek elektrolitler ve bu destek elektrolitlerinin pH değerinin seçimi voltametrik bir çalışmada önemlidir. Geniş bir çalışma aralığına sahip olan BR tampon çözeltisi

tercih edilen bir karma tampon sistemi olması yanında asetat ve fosfat tampon çözeltileri de çalışma aralıkları doğru seçildiğinde sıklıkla kullanılan çözelti ortamlarıdır.

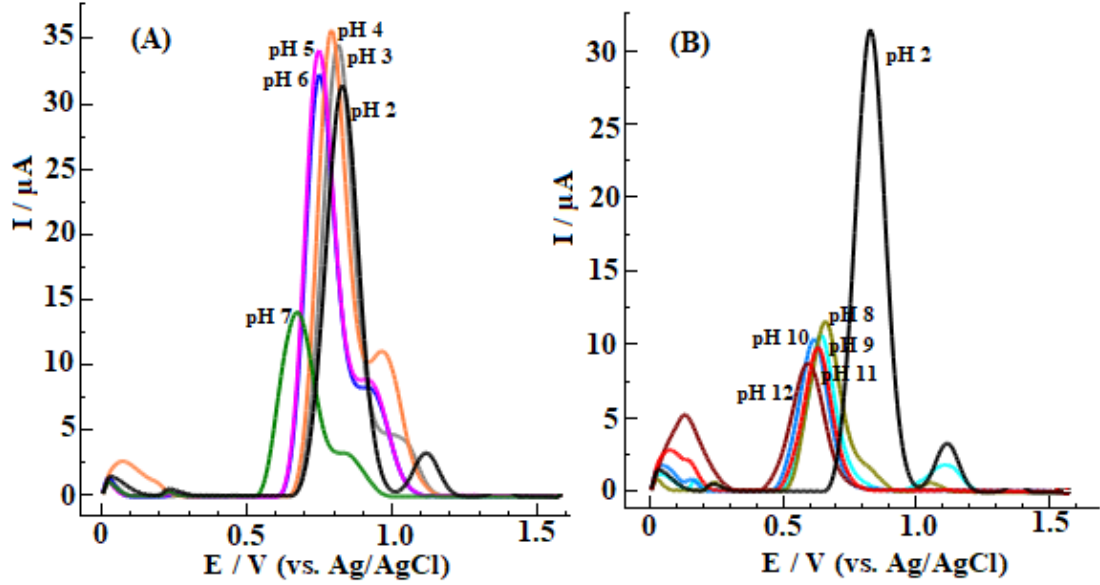
Yukarıdaki bilgilerden yola çıkarak tez araştırmasının bu bölümünde BR destek elektroliti (pH 2.0-12.0) (Şekil 4.5A ve Şekil 4.5B) ile fosfat (pH 2.0; 3.0 ve 7.4) ve asetat (pH 4.8) elektrolitleri (Şekil 4.6) içerisinde 1.465×10^{-5} M Vindesin 'in APT-BDD elektrotu üzerinde SW-AdSV tekniği kullanılarak (biriktirme gerilimi, 0.0 V ve süresi 60 s) voltamogramları kaydedilmiş ve akım eğrileri ile gerilim ilişkileri incelenmiştir.

BR destek elektroliti içinde elde edilen voltamogramlar değerlendirildiğinde (Şekil 4.5 A-B) Vindesin molekülünün anodik yükseltgenme mekanizması pH 'ya bağımlı olarak değişmektedir.

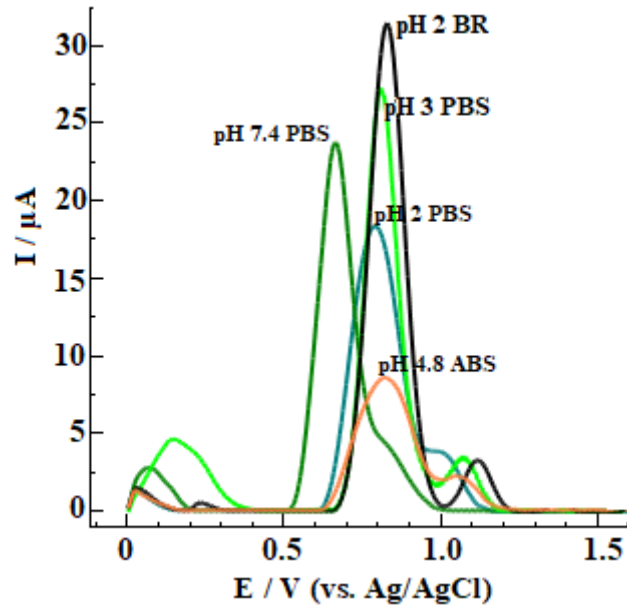
Şekil 4.5A incelendiğinde; pH 3.0-4.0 değerlerinde; akım değerlerinde yükseltgenme ve pozitif bölgeye doğru omuz şeklinde pik yarılmaları gözlenmiştir. pH 5.0-7.0 değerlerinde ise pik akımında azalma ve negatif bölgeye doğru kayma gözlenmiştir.

Şekil 4.5B incelendiğinde; pH 8.0-12.0 değerlerinde pik akım değerlerinde belirgin bir azalma ve negatif bölgeye doğru kayma gözlenmiştir.

Farklı destek elektrolitlerinin yer aldığı Şekil 4.6 incelendiğinde; asetat ve fosfat tampon ortamlarında pik akım değerlerinin BR pH 2.0 tampon ortamına göre düşük olduğu gözlenmiştir. İlgili şekillerde yer alan BR pH 2.0 tampon ortamında elde edilen voltamogramın her ne kadar pik akım sinyali BR pH 3.0-4.0 ' e göre düşük gözlensede pikte omuz şeklinde yarıлма gözlenmediğinden dolayı çalışma destek elektroliti olarak BR pH 2.0 tampon ortamı seçilmiştir.



Şekil 4.5. 1.465×10^{-5} M Vindesin 'in APT-BDD elektrot kullanılarak BR tamponları içinde SW voltamogramları; (A): (pH 2.0-7.0), (B): (pH 2 ve pH 8.0-12.0). $E_{acc} = 0.0$ V; $t_{acc} = 60$ s. SW değişkenleri: $f = 15$ Hz; $\Delta E_s = 4$ mV ; $\Delta E_{sw} = 70$ mV.



Şekil 4.6. 1.465×10^{-5} M Vindesin 'in farklı destek elektrolitlerinde [BR (pH 2.0), fosfat (pH 2.0, 3.0, 7.4), asetat (pH 4.8)] SW voltamogramları. $E_{acc} = 0.0$ V; $t_{acc} = 60$ s. SW değişkenleri: $f = 15$ Hz; $\Delta E_s = 4$ mV ; $\Delta E_{sw} = 70$ mV.

4.1.2.2. Sürfaktan Yükünün Etkisi

Sürfaktan uygulamaları elektroanalitik kimyada sıklıkla kullanılmaktadır. Yüzey aktif maddeler, elektrot-çözelti arayüzünde adsorbe edici ve modifiye edici maddeler olarak işlev görürler. Elektrot yüzeyinde sürfaktan adsorpsiyonunun yapısı açıklanacak olursa; İyonik sürfaktanların sulu çözeltilerden hidrofobik yüzeylere (çalışmamızda elektrot yüzeyi) adsorpsiyonunda kabul edilen varsayıma göre; kritik misel derişiminin (CMC) altında olmak koşuluyla oldukça yüksek sürfaktan derişimleri çözeltiye eklendiği zaman elektrot yüzeyinde hemimiseller (yüzey miselleri) oluşur. Bu yüzey miselleri, negatif ya da pozitif yüklü hidrofilik film sulu çözelti fazına doğru dizilmek üzere elektrot yüzeyine yerleşirler.

Optimum koşullar altında, APT-BDD elektrodu kullanılarak BR (pH 2.0) ortamında, SDS (anyonik), Triton X-100 (nötr) ve CTAB (katyonik) yüzey aktif maddelerinin Vindesin 'in elektrokimyasal davranışı üzerindeki etkileri incelenmiştir.

Vindesin molekülünün kaynakça araştırmamızda iki asitlik sabiti, pKa değeri ($pK_{a1} \approx 6.04$ ve $pK_{a2} \approx 7.67$) saptanmıştır (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Vindesine>). Bu durumda, Vindesin molekülünün; çok kuvvetli asidik çözeltilerde ($pH \leq 2.0$) dikatyonik, zayıf asidik ve nötral çözeltilerde katyonik ve $pH > 8.0$ değerine sahip çözeltilerde ise nötral yapıda olması beklenebilir.

Dolayısıyla bu tez çalışmasında APT-BDD elektrot yüzeyinde anyonik sürfaktan SDS ($CMC = 8.2 \times 10^{-3} M$) (Nakamura ve ark., 1998) içeren kuvvetli asidik çözeltilerde, katyonik Vindesin molekülü ile elektrot yüzeyindeki SDS misellerinin negatif yüklü baş grubu arasındaki elektrostatik etkileşimden dolayı Vindesin molekülünün pik şiddeti (elektrot yanıtı) yüksektir. Kuvvetli asidik çözeltilerden bazik çözeltilere doğru gidildikçe Vindesin molekülünün pozitif yükü giderek azalmış ve pik şiddeti düşmüştür.

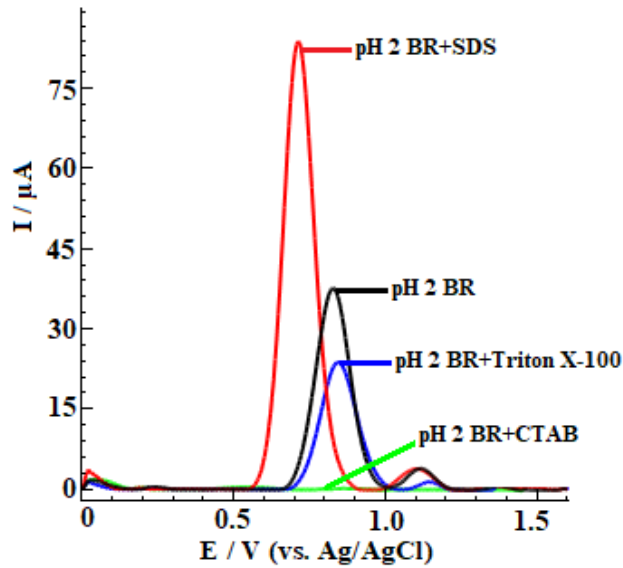
Öte yandan, APT-BDD elektrot yüzeyinde pozitif yüklü sürfaktan, CTAB'ın ($CMC = 2.5 \times 10^{-1} M$) (Saxena ve ark., 2018) asidik çözeltilere eklenmesi durumunda ise elektrostatik güçler ters yönde çalışacağından Vindesin molekülünün pik şiddetinde azalma önemli ölçüde gözlenmiştir (Şekil 4.7).

Ayrıca APT-BDD elektrot yüzeyinde nötral sürfaktan Triton X-100 'ün ($CMC = 2.4 \times 10^{-4} M$) (<https://www.ataman-chemicals.com/urunler/triton-x-100-4761.html>) asidik çözeltilere eklenmesi durumunda ise elektrostatik güçler ters yönde çalışacağından Vindesin molekülünün pik şiddetindeki sinyal SDS'ye göre daha düşük gözlenmiştir (Şekil 4.7).

APT-BDD elektrot yüzeyinde Vindesin'in BR (pH 2.0) ortamında katyonik yüzey aktif madde (CTAB) ve nötral yüzey aktif madde (Triton X-100) arasında güçlü bir pozitif elektrostatik çekim olmadığı düşünülebilir.

APT-BDD elektrot yüzeyinde BR pH 2.0 ortamında gerçekleşen Vindesin'in yükseltgenme sinyalleri incelendiğinde; anyonik yüzey aktif madde (SDS) içeren ortamın sinyallerinin yüzey aktif madde içermeyen ortama göre daha anlamlı olduğu görülmüştür (Şekil 4.7). APT BDD elektrot yüzeyindeki Vindesin 'in pik sinyal gücü, SDS 'nin eklenmesiyle önemli ölçüde artmıştır. Daha önce söylendiği gibi, ortamda bulunan anyonik sürfaktan elektrot reaksiyonunun aşırı gerilimini değiştirirken, Vindesin ile elektrot yüzeyi arasındaki elektron transfer oranını artırdığı iddia edilebilir. Sürfaktanlarla yapılan bilimsel çalışmalardan bazıları şunlardır: (Altunkaynak ve ark., 2023; Önal ve ark., 2021; Önal ve ark., 2020; Talay ve Şentürk 2017).

Daha sonra verilecek olan sürfaktan derişiminin pik şiddeti üzerindeki etkisi de dikkate alınarak, araştırmanın devamında SDS içeren destek elektroliti BR (pH 2.0) ortamında çalışılmasına karar verilmiştir.

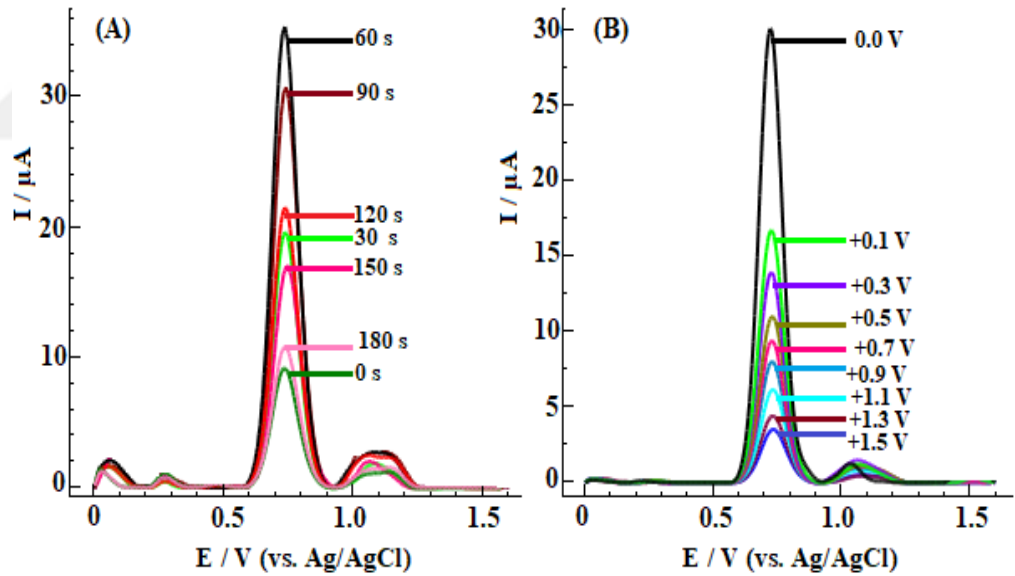


Şekil 4.7. 1.465×10^{-5} Vindesin'in sürfaktansız BR (pH 2) ve sürfaktan içeren BR (pH 2) ortamlarında SW voltamogramları. $E_{acc} = 0.0$ V; $t_{acc} = 60$ s. SW değişkenleri: $f = 15$ Hz; $\Delta E_s = 4$ mV; $\Delta E_{sw} = 70$ mV. (SDS: 5 mM; Triton: X-100; 5 mM ve CTAB: 5mM)

4.1.2.3. Biriktirme / Sıyırma Parametrelerinin Etkisinin İncelenmesi

Vindesin molekülünün APT-BDD elektrot üzerindeki adsorptif karakteristikleri analiz edilmiştir. 1.465×10^{-6} M derişimindeki Vindesin için BR tamponu (pH 2.0, 1 mM SDS içeren) içinde biriktirme süresi (t_{acc}) ve gerilimi (E_{acc}) koşullarının etkisi incelenmiştir (Şekil 4.8).

Analitik sinyal üzerinde biriktirme süresi etkisi, biriktirme gerilimi değeri 0.0 V'da sabit tutularak 0 s – 180 s aralığında incelenmiştir. Sinyal değerinde 60 s değerine kadar artma daha sonra düzenli bir azalma görülmüştür. Bu gözlem, elektrot yüzeyinin analit molekülü ile doygun hale geldiğini gösterir. Diğer yandan, sıyırma pik gerilimi ilişkisi, biriktirme süresi 60 s koşulunda alınarak 0.0 V ile +1.5 V aralığında analiz edilmiştir. Pik gerilimi arttıkça pik akımının düzenli azaldığı gözlenmiştir. Analitik incelemenin devamı aşamasında $t_{acc} = 60$ s ve $E_{acc} = 0.0$ V seçilerek çalışmalar yapılmıştır.

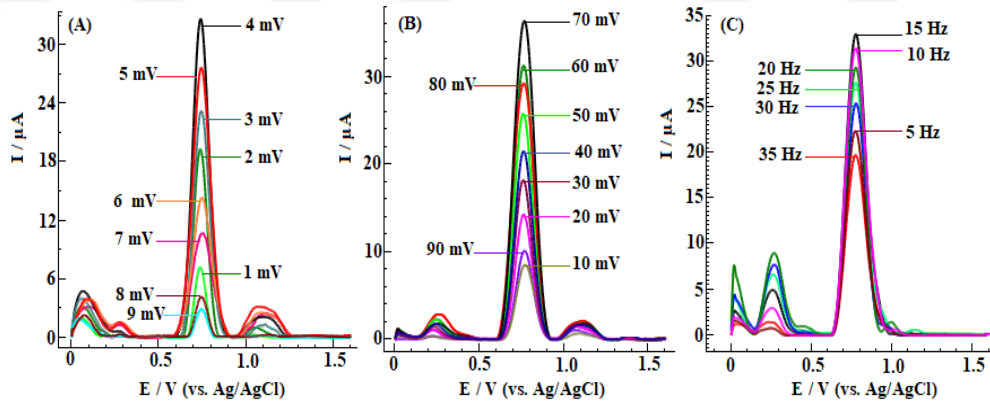


Şekil 4.8. 1.465×10^{-6} M Vindesin'in APT-BDD elektrot kullanılarak BR tamponu (pH 2.0, 1 mM SDS içeren) içinde elde edilen SW-AdSV eğrileri üzerinde biriktirme süresi (A) ve biriktirme gerilimi (B) etkisi. SW değişkenleri: $f = 15$ Hz; $\Delta E_s = 4$ mV ; $\Delta E_{sw} = 70$ mV

4.1.2.4. Kare-Dalga Parametrelerinin Etkisinin İncelenmesi

SW değişkenlerinin (kare-dalga frekansı, $f = 5-35$ Hz; adım gerilimi, $\Delta E_s = 1-9$ mV; kare-dalga amplitüdü, $\Delta E_{sw} = 10-90$ mV) sıyırma yanıtı üzerinde etkisi araştırılarak en iyi cihaz değişkenleri belirlenmiştir. 1.465×10^{-6} M Vindesin içeren BR tamponu (pH 2.0, 1 mM SDS içeren) çözeltisinde APT-BDD elektrot yüzeyinde deneyler gerçekleştirilmiştir. Diğer iki değişkenin değerlerinin sabit tutulduğu koşullarda her değişken için voltamogramlar alınmıştır (Şekil 4.9 A-B-C).

SWV tekniğinin hızı, frekans ve adım gerilimi ile ilişkilidir. $f = 15$ Hz ve $\Delta E_s = 4$ mV değerlerine kadar artma, etkin gerilim tarama hızındaki artmaya bağlı olarak pik akımı değerlerinde artışı sağlamıştır. Ancak bu değerlerden sonra akım değerleri düştüğü gibi $f = 35$ Hz ve $\Delta E_s = 9$ mV değerlerine kadar düşmüş ve sonrasında zemin çizgisi bozulması ve pik genişlemesi gözlenmiştir. Analitik sinyal aynı zamanda puls amplitüdü değeriyle de ilişkilidir. Pik yükseklikleri, $\Delta E_{sw} = 70$ mV değerine kadar artmış ve sonrasında azalmıştır. Sonuç olarak; analitik incelemenin devamında $f = 15$ Hz, $\Delta E_s = 4$ mV ve $\Delta E_{sw} = 70$ mV değerleri seçilerek çalışmalar yapılmıştır.

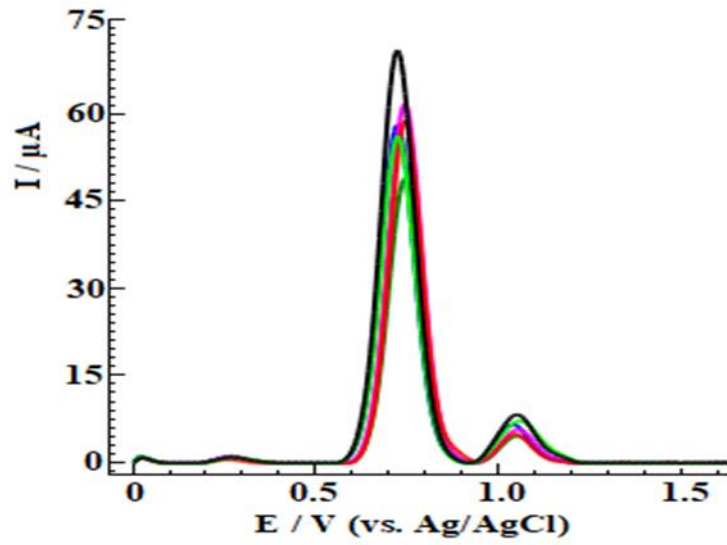


Şekil 4.9. 1.465×10^{-6} M Vindesin'in APT-BDD elektrot kullanılarak BR tamponu (pH 2.0, 1 mM SDS içeren) içinde elde edilen SW-AdSV eğrileri üzerinde SW değişkenlerinin (A, adım gerilimi; B, amplitüd; C, frekans) etkisi. $E_{acc} = 0.0$ V; $t_{acc} = 60$ s.

4.1.2.5. Sürfaktan Derişimi Etkisi

Aletsel değişkenlerinin optimize edilmesinden sonra Vindesin'in analitik çalışması aşaması için en iyi deneysel koşulu sağlamak amacıyla SDS derişiminin etkisi

araştırılmıştır. Vindesin derişimi 1.465×10^{-5} M değerinde sabit tutularak (0-3 m M) derişim aralığındaki SDS, BR tamponu (pH 2.0) çözeltisine eklenmiş ve APT-BDD elektrot yüzeyinde SW-AdSV eğrileri alınmıştır. Şekil 4.10 ' dan görüldüğü gibi, Vindesin yükseltgenme piki 1 mM SDS derişimine kadar artmış ve 1 mM SDS derişiminden sonra azalmaya başladığı görülmüştür. Analitik incelemenin geri kalan diğer bölümlerinde tüm deneyler SDS derişimi 1 m M alınarak gerçekleştirilmiştir.



Şekil 4.10. (A) 1.465×10^{-5} M Vindesin'in farklı SDS derişimlerini (0, 0.1, 0.25, 0.50, 1.0, 2.0, 3.0 mM) içeren BR tamponu (pH 2.0) içinde elde edilen SW-AdSV eğrileri. $E_{acc} = 0.0$ V; $t_{acc} = 60$ s. SW değişkenleri: $f = 15$ Hz; $\Delta E_s = 4$ m V ; $\Delta E_{sw} = 70$ mV.

4.2. Vindesin'in BDD Elektrot Üzerinde Tayininin İncelenmesi

Vindesin maddesinin APT-BDD elektrot yüzeyinde sürfaktan içeren çözeltiiler içerisinde elektrokimyasal özelliklerinin incelenmesinden sonra, ilgili bileşiğin ilaç analizlerinde analitik uygulanabilirlik koşulları araştırılmıştır.

4.2.1. Geliştirilen Yöntemin Analitik Performans Özelliklerinin İncelenmesi

APT-BDD elektrot üzerinde geliştirilen voltametrik yöntemin analitik performans özellikleri (çalışma aralığı, duyarlılık, tekrarlanabilirlik), anyonik sürfaktan SDS içeren BR

pH 2.0 değerine sahip çözeltiler içerisinde incelenmiştir. Vindesin bileşiğinin tayinine yönelik en iyi voltametrik ve analitik koşulları Çizelge 4.1’de verilmiştir

Çizelge 4.1. Vindesin tayini için voltametrik yöntem ile elde edilen en iyi deneysel ve aletsel değişkenler

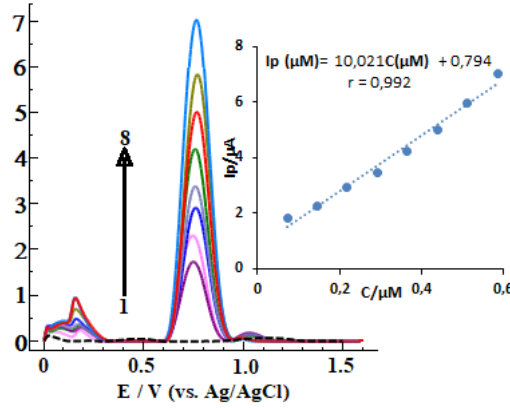
Yöntem	SW-AdSV
Elektrot	APT-BDD
Destek elektrolit	BR tamponu (pH 2.0, 1mM SDS içeren)
Adsorptif sıyırma değişkenleri	
<i>Biriktirme gerilimi, E_{acc}</i>	0.0 V
<i>Biriktirme süresi, t_{acc}</i>	60 s
Kare-dalga değişkenleri	
<i>Frekans, f</i>	15 Hz
Adım gerilimi, ΔE_s	4 mV
Amplitüd, ΔE_{sw}	70 mV

Vindesin standart çözeltilerinden alınarak elektrokimyasal hücreye belirli hacimlerde eklenmiş ve seçilen optimum koşullarda voltamogramları üç kez tekrarlanarak alınmıştır. Her eklemekten sonra eğriler üzerinde +0.75 V değerindeki SWV yanıtı değerlendirilmiştir. İlgili voltamogramlar ve derişim-pik akımı ilişkisi Şekil 4.11A ’da verilmiştir.

Şekil 4.11B’de sunulan analitik eğri, 0.0732–0.586 μM derişim aralığında [I_p (μA) = 10.021 C (μM) + 0.794 ($r = 0.994$, $n = 8$)] doğrusal bir yanıt sunmaktadır. Eşitlikteki I_p adsorptif sıyırma piki, C Vinorelbin derişimi ve r korelasyon katsayısıdır.

Gözlenebilirlik sınırı (LOD) ve en düşük tayin sınırı (LOQ) değerleri; $\text{LOD} = 3 s/m$; $\text{LOQ} = 10 s/m$ eşitliğine göre hesaplanmıştır (analitik eğriler yardımıyla). Eşitliklerde yer alan s , doğrusallık aralığındaki en düşük derişime karşılık gelen pik akımının (3 değer

ortalaması olarak) standart sapmasını, m ise ilgili kalibrasyon eşitliğinin eğim değerini ifade etmektedir. LOD and LOQ değerleri sırasıyla $0.00675 \mu\text{M}$ ve $0.0225 \mu\text{M}$ olarak saptanmıştır.



Şekil 4.11. (A) Vindesin'in farklı derişimlerinin [(1) 7.33×10^{-8} , (2) 1.46×10^{-7} , (3) 2.19×10^{-7} , (4) 2.93×10^{-7} , (5) 3.66×10^{-7} , (6) 4.39×10^{-7} , (7) 5.13×10^{-7} , (8) 5.86×10^{-7} M] BR tamponu (pH 2.0, 1mM SDS içeren) içerisinde kaydedilen SW-AdSV eğrileri. $E_{acc} = 0.0$ V; $t_{acc} = 60$ s. SW değişkenleri: $f = 15$ Hz; $\Delta E_s = 4$ mV; $\Delta E_{sw} = 70$ mV. Kesikli çizgili, destek elektroliti. Ek (B): $i_p / C_{Vindesin}$ eğrisi.

Elde edilen değerler incelendiğinde APT-BDD elektrota hiçbir kimyasal modifikasyon işlemi uygulanmadan (basit bir elektrokimyasal ön-işlem dışında) Vindesin'in oldukça düşük derişimlerinin saptanabilmesine olanak sağlamıştır. APT-BDD elektrotun elektrokimyasal ön-işlemi, diğer yüzey modifikasyon işlemlerine kıyasla çok hızlı, uygulanabilirliği basit ve düşük maliyetli olup hiçbir toksik kimyasala gerek duyulmaması nedeniyle çevre-dostudur.

Araştırmalarımıza göre Vindesin'in voltametrik yöntemle miktar tayini üzerine kaynakçada sınırlı sayıda (Önal ve Levent 2023; Brett ve ark., 1994) çalışma yer almaktadır. Bu çalışmalarda sırasıyla PG ve GC elektrotlar kullanılmıştır. Ancak Vindesinin BDD ile ilgili çalışmasına rastlanmamıştır.

Vindesin için geliştirilen voltametrik yöntemin tekrarlanabilirlik düzeyini belirlemek için 7.33×10^{-8} M derişimdeki çözeltiler, seçilen optimum deney koşullarında hazırlanmış ve bu çözeltilerin aynı gün içerisinde 9 kez sıyırma voltamogramları kaydedilmiştir. Bu voltamogramlar üzerinde yükseltgenme pik akımı ve gerilimleri değerleri okunmuş ve bulunan değerler gün-içi kesinlik olarak değerlendirilmiştir. Elde edilen

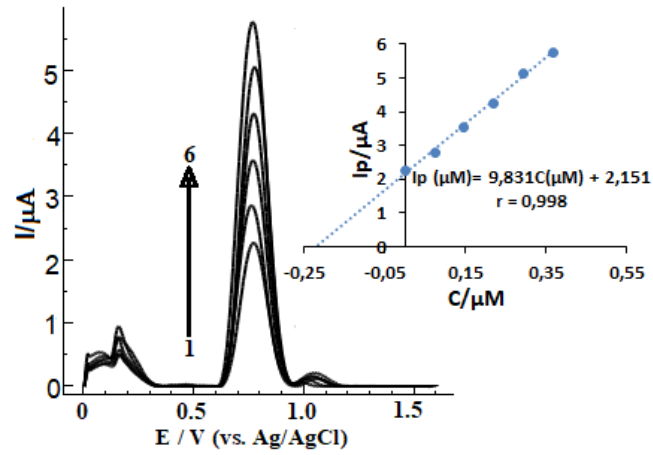
bulgulara göre yükseltgenme pik akımı ve gerilimi için BSS değerleri sırasıyla % 4.25 ve % 0.75 olarak belirlenmiştir.

4.2.2. Gerçek Numune Analizlerinin İncelenmesi

Geliştirilen yöntemin gerçek numunelerdeki (ticari ilaç şekillerinde) uygulanabilirliği çalışmaları performans özelliklerini doğrulamak için yapılmıştır.

4.2.2.1. Flakon Çözeltilere Uygulaması

Eczaneden satın alınan Eldisine® flakon solüsyonu (1 flakon; 5 mg / 2 mL saf Vindesin sülfata eşdeğerdir) yöntemin ticari ilaç şekline uygulamasında kullanılmıştır. Bölüm 3.5.1.1 'de anlatılan yolla hazırlanmış flakon çözeltilerinin voltamogramları standart maddeler için hazırlanan koşullarda alınmıştır. Flakon analizine ilişkin voltamogramlar ile standart Vindesin'e ilişkin voltamogramlar karşılaştırılmış ve eğrilerin uyumlu olduğu gözlenmiştir. Voltamogramlar üzerinde okunan yükseltgenme pik akımı değerleri ilgili kalibrasyon eğrilerinde yerine konularak flakonların içerdiği Vindesin miktarları hesaplanmış ve bu değerler gerçek değerle karşılaştırılmıştır. Geliştirilen yöntemin geri kazanım çalışmaları (doğruluk ve kesinlik) yapılmıştır. Bunun için, aynı flakon çözeltisi üzerine standart Vindesin çözeltisinden doğrusal sınırlarını aşmamak koşulu ile ardışık eklemeler yapılmış ve her eklemeden sonra voltamogramlar yeniden ölçülmüştür. Pik akımlarının ölçümü hem orijinal flakon çözeltisinde hem de ardışık eklemelerden sonra yapılmıştır. Daha sonra flakon çözelti örneğine katılan saf maddenin ne kadarının tayin edilebildiği hesaplanmıştır.



Şekil 4.12. (A) Vindesin flakonunun farklı derişimlerinin [(1) 7.33×10^{-8} M (2) 1.46×10^{-7} , (3) 2.19×10^{-7} , (4) 2.93×10^{-7} , (5) 3.66×10^{-7} (6) 4.39×10^{-7}] BR tamponu (pH 2.0, 1mM SDS içeren) içerisinde kaydedilen SW-AdSV eğrileri. $E_{acc} = 0.0$ V; $t_{acc} = 60$ s. SW değişkenleri: $f = 15$ Hz; $\Delta E_s = 4$ mV ; $\Delta E_{sw} = 70$ mV. Kesikli çizgi, destek elektroliti. Ek (B): $i_p / C_{Vindesin}$ eğrisi.

Voltametrik yöntemle yapılan analiz sonuçları Çizelge 4.2 'de verilmiştir.

Çizelge 4.2 Vindesin (sülfat tuzu şeklinde) içeren flakonlarda voltametrik yöntem analiz bulguları

İlave edilen (μ M)	Bulunan(μ M) ^{a,b}	Geri Kazanım ^b (%) $\pm$ %BSS
0	0.219	± 3.98
0.073	0.289	96 ± 4.36
0.146	0.372	105 ± 4.12
0.219	0.453	107 ± 3.67

^aBir flakon (2 mL), 5 mg Vindesin'e eşdeğer 69.25 mg Vindesin sülfat içerir.

^bSonuçlar, üç analizin ortalamasıdır.

5. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

Elektrokimya ve elektroanaliz için katı elektrotlar gözden geçirilmiştir. Katı elektrot teknolojisinin çok yönlülüğü ve düşük maliyeti, araştırma ve elektroanalizdeki sürekli gelişimlerinden ve geniş uygulamalarından sorumludur. Katı elektrot malzemeleri, yalın veya modifiye elektrotlar olarak değiştirildikten sonra birçok konfigürasyonda kullanılabilir. Yeni modifiye ediciler ve araçlar, katı elektrot yüzeyinin tekrar üretilebilirliğini ve hassasiyetini artırabilir ve farmasötiklerin dozaj formlarında ve belirlenmesi için yeni ve daha geniş elektroanalitik uygulamalara katkı sağlarlar.

Bu tez kapsamında Vindesin maddesinin elektrokimyasal tekniklerle tayini için anyonik sürfaktan SDS ortamında APT-BDD elektrot eşliğinde çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Literatürde Vindesin'e ait sınırlı sayıda voltametrik analiz çalışmasına rastlanmıştır (Brett ve ark.1994; Önal ve Levent 2023).

Brett ve ark.(1994), Vindesin'inde aralarında olduğu vinka alkaloidleri ile yaptıkları çalışmada; çalışma elektrodu olarak Camısı karbon (GC) disk elektrodu yüzeyinde 10^{-5} M Vindesin'in 50 mV s^{-1} tarama hızında döngüsel voltamogramında yaklaşık 0.6-0.8 V aralığında tersinmez anodik yükseltgenme pik sinyali verdiği bildirmişlerdir. Aynı çalışmada DPV ile alınan pH taramasında ise 10^{-5} M Vindesin $1 \mu\text{A}$ akım değerinde; 0.2 M KCl/0.2 M HCl tampon ortamında pH 1.2 'de yaklaşık 0.4 - 0.8 V gerilim aralığında bir yükseltgenme pik sinyali verdiği ve pH arttıkça pik geriliminin negatif bölgeye doğru kaydığını bildirmişlerdir.

Önal ve Levent'in 2023 yılında Vindesin ile yaptıkları çalışmalarında Kalem Grafit (PG) çalışma elektrodu ve yöntem olarak CV ve SW-AdSV tekniklerini kullanarak LOD değerini $0.027 \mu\text{M}$ olarak hesaplamışlardır.

Bu tez çalışmasında;

- ✓ Vindesin' in elektrokimyasal davranışı, APT- BDD elektrot kullanılarak CV ve SW-AdSV teknikleri ile incelenmiştir. Vindesin tayini için gerekli optimum koşullar belirlenmiş ve bu koşullarda analizler gerçekleştirilmiştir.
- ✓ Vindesin'in APT-BDD elektrot üzerindeki etkisi 0.5 M H_2SO_4 ortamında uygulanan anodik (+1.4 V/ 60 s) ve katodik (-1.4 V/ 60 s) yöndeki tarama ile belirlenmiştir. BDD elektrot aktivasyonu anodik yönde (APT) uygulama yapıldığında, katodik yönde (CPT) uygulamaya göre I_a yükseltgenme pik akımı daha iyi bir sonuç göstermiştir. Dolayısıyla, temiz ve tekrar edilebilir bir yüzey elde etmek için anodik ön işlem uygulanmıştır.
- ✓ Anodik ön işlem görmüş BDD elektrot ile yapılan çalışmalarda öncelikle Vindesin'in BR (pH

2.0-12.0), fosfat (pH 2.0, 3.0, 7.4) ve asetat (pH 4.8) tamponlarında elektrokimyasal davranışı incelenmiştir. Geniş bir pH taramasında Vindesin'in pik akımının en yüksek ve anlamlı olduğu BR pH 2.0 tampon çözeltisi olduğuna karar verilmiş ve Vindesin'in analitik tayini için bu ortam tercih edilmiştir.

- ✓ 5 mM Anyonik sürfaktan SDS, nötr sürfaktan Triton X-100 ve katyonik sürfaktan CTAB 'ın elektrokimyasal yanıt üzerindeki etkisi araştırılmıştır. 5 mM SDS sürfaktanı içeren BR pH 2.0 tampon ortamındaki voltamogramlar incelendiğinde, Vindesin 'in B R (pH 2.0) o r t a m ı n d a pik morfolojisi ve pik şiddeti üzerine SDS etkinliğinin diğer sürfaktanlara (Triton X-100 ve CTAB) göre çok fazla olduğu gözlenmiştir. Böylece çalışmada sürfaktan olarak SDS ortamı seçilmiştir.
- ✓ Farklı SDS derişimlerinde (0, 0.1, 0.25, 0.50, 1.0, 2.0, 3.0 mM) çalışmalar yapılmıştır. Vindesin'in yükseltgenme piki 1 mM SDS derişimine kadar artmış ve 1 mM SDS derişiminden sonra azalmaya başladığı görülmüştür. Analitik incelemenin geri kalan diğer bölümlerinde tüm deneyler SDS derişimi 1 mM alınarak gerçekleştirilmiştir.
- ✓ Analitik tayinin gerçekleştirildiği SW voltametrik tekniğinin cihaz parametrelerinin optimizasyon çalışmalarında frekans için, 15 Hz; adım potansiyeli için 4 mV ve amplitüd için 70 mV elde edilerek önerilen yöntemin duyarlılığı için uygun tayin koşulları belirlenmiştir.
- ✓ Vindesin için gerçekleştirilen döngüsel voltametri çalışmalarında 25 mVs⁻¹ tarama hızından daha büyük tarama hızlarında Ia anodik pikine ait tersinir bir Ic katodik piki gözlenmiştir.
- ✓ Tarama hızının etkisi döngüsel voltametri tekniğiyle 25-500 mVs⁻¹ arasında incelenmiştir. Pik akımının tarama hızının karekökü ile doğrusal değişimi ve tarama hızının logaritması ile pik akımının logaritması arasındaki doğrusal ilişkinin eğimin 0.790 olması Vindesin'in elektrokimyasal tepkimesinin difüzyon kontrollü adsorpsiyon (eğim değeri 0.5-1 arası) bir davranış olabileceğini düşündürmektedir.
- ✓ Belirlenen en iyi deneysel koşullarda Vindesin derişiminin yükseltgenme pik akımı üzerine etkisi incelenmiş 0.0733 µM -0.586 µM çalışma aralığında kalibrasyon eğrisi elde edilmiştir. Elde edilen kalibrasyon eğrisinin denkleminde elde edilen sonuçlara göre LOD; (0.00675µM) ve LOQ; (0.0225 µM) olarak bulunmuştur.
- ✓ Çalışmanın son bölümünde ise, önerilen bu yöntem Vindesin 'in ticari bir preparatı olan Eldisine® ilacına uygulanmıştır. Ticari olarak farmasötik formülasyondaki (enjekte edilebilir çözelti) Vindesin içeriğini belirlemek için önerilen yöntem standart katma yöntemi ile uygulanmış ve elde edilen değerler Çizelge 4.2. 'de verilmiştir.

Bu yüksek lisans tez çalışmasında, literatürde Vindesin'in BDD elektrot ile voltametrik analizine yönelik yapılmış herhangi bir çalışma olmadığından, geliştirilen yöntemin literatürdeki diğer çalışmalara göre analitik tayini için duyarlılık, doğruluk ve kesinlik açısından yeni bir tayin yöntemi olduğu elde edilen veriler ile ispatlanmıştır.



KAYNAKLAR

Abollino, O., Giacomino, A., Malandrino, M., 2018, Stripping Voltammetry. In book: *Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering*. doi:10.1016/B978-0-12-409547-2.14491-9.

Achterberg, E. P., Gledhill, M., Zhu, K., 2018, Voltammetry-Cathodic Stripping.

Reference Module in chemistry, molecular sciences and chemical engineering
doi:10.1016/b978-0-12-409547-2.00553-9 1.

Asıldağ, M., 2006, Laktik asitin fizikokimyasal özelliklerinin belirlenmesi, *Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi*.

.Altunkaynak, Y., Önal, G., Levent, A., 2023, Application of boron-doped diamond electrode for rapid and sensitive voltammetric detection of vildagliptin in anionic surfactant medium. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*, 154(2), 181-190.

Aslan, M., 2019, Okzaliptinin elektrokimyasal özellikleri ve miktar tayini (Master's thesis, *Batman Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*).

Anonim, Türkiye Kanser Enstitüsü., 2014.

Bard, A.J., Faulkner, L.R., 2000, *Electrochemical Methods: Principles and Applications*, 2nd ed.; JohnWiley and Sons: New York, USA.

Barthe, L., Ribet, J.P., Péliou, M., Degude, M.J., Fahy, J., Duflos, A., 2002, Optimization of the separation of Vinca alkaloids by nonaqueous capillary electrophoresis. *Journal of Chromatography A*, 968(1-2), 241-250.

Bockris, J.O.M., Khan, S.U., 1993, Surface electrochemistry: A Molecular Level Approach. Springer Science & Business Media.

Brett, A.O., Grazina, M. M. M., Macedo, T.R.A., Raimundo, D., 1994, Anodic behavior of some Vinca alkaloids with cytostatic activity: effect of pH. *Electroanalysis*, 6(1), 57-61.

Cañizares, P., Saez, C., Lobato, J., Rodrigo, M. A., 2004, Electrochemical treatment of 2, 4-dinitrophenol aqueous wastes using boron-doped diamond anodes. *Electrochimica Acta*, 49(26), 4641-4650.

Cerdà, V., 2005, POLAROGRAPHY | Overview. Encyclopedia of Analytical Science, 187–193. doi:10.1016/b0-12-369397-7/00468-4.

Chen, J., Du, D., Yan, F., Ju, H.X., Lian, H.Z., 2005, Electrochemical antitumor drug sensitivity test for leukemia K562 cells at a carbon-nanotube-modified electrode. *Chemical European Journal*, 11(5):1467-1472.

- Chaplin, B. P., Schrader, G., Farrell, J., 2010, Electrochemical destruction of N-nitrosodimethylamine in reverse osmosis concentrates using boron-doped diamond film electrodes. *Environmental science & technology*, 44(11), 4264-4269.
- Chaplin, B. P., Hubler, D. K., Farrell, J., 2013, Understanding anodic wear at boron doped diamond film electrodes. *Electrochimica Acta*, 89, 122-131.
- Cinková, K., Švorc, L., Šatková, P., Vojs, M., Michniak, P., Marton, M., 2016, Simple and rapid quantification of folic acid in pharmaceutical tablets using a cathodically pretreated highly boron-doped polycrystalline diamond electrode. *Analytical Letters*, 49(1), 107-121.
- Cordoves, AIP., Farias, PAM., 2011, Determination of the antiviral drug oseltamivir (Tamiflu) by adsorptive stripping voltammetry. *Current Pharmaceutical Analysis*;7(2):71–8.
- Creasey, W.A, 1975, Vinca alkaloids and colchicine. *Antineoplastic and Immunosuppressive Agents: Part II* (pp. 686-694). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Dada, W. P., Nilima, W., 2021, Vinca Rosea: As An Potent Anti-Cancer Agent.
- Dancey, J., Steward, W. P., 1995, The role of Vindesine in oncology-recommendations after 10 years' experience. *Anti-Cancer Drugs*, 6(5), 625-636.
- Daniele, S., 2005, VOLTAMMETRY | Anodic Stripping. *Encyclopedia of Analytical Science*, 197–203. doi:10.1016/b0-12-369397-7/00648-8.
- Dewald, H.D., 1996, Stripping analysis. *Chemical Analysis-New York-Interscience Then John Wiley-*, 151-186.
- Dhyani, P., Quispe, C., Sharma, E., Bahukhandi, A., Sati, P., Attri, D. C., Cho, W. C., 2022, Anticancer potential of alkaloids: a key emphasis to colchicine, vinblastine, vincristine, Vindesine, vinorelbine and vincamine. *Cancer Cell International*, 22(1), 1-20.
- Gandini, D., Mahé, E., Michaud, P. A., Haenni, W., Perret, A., Comninellis, C., 2000, Oxidation of carboxylic acids at boron-doped diamond electrodes for wastewater treatment. *Journal of Applied Electrochemistry*, 30, 1345-1350.
- Gileadi E, Kirowa-Eisner E, Penciner J., 1975, Interfacial chemistry: an experimental approach.
- Gong, X Gu, Y. Zhang, F.Liu, Z., Li, Y., Chen, G., Wang, B., 2019, High-performance non-enzymatic glucose sensors based on CoNiCu alloy nanotubes arrays prepared by electrodeposition. *Frontiers in Materials*, 6, 3.
- Önal G., 2018, Kanser Kemoterapisinde Kullanılan Bazı İlaçların Voltametrik Yöntemle Elektroanalitik İncelenmesi (*Doktora tezi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*).

- Güven, E., 2015, Karvedilolün Elektrokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi Ve Tayini İçin Elektrokimyasal Yöntem Geliştirilmesi (*Namık Kemal Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi*).
- Henden, E., Gökçel, H.İ., Ertaş, F.N., 2001, Eser Analiz Yaz Okulu. *Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Analitik Kimya Anabilim dalı*, 151-160.
- Henze, G., Neeb, R., 1986, Polarographische und voltammetrische Bestimmung anorganischer und organischer Stoffe. *Elektrochemische Analytik*, 169-269.
- Jagner, D., Graneli, A., 1976, Potentiometric stripping analysis. *Analytica chimica acta*, 83, 19-26.
- Joel, S., 1995, The comparative clinical pharmacology of vincristine and vindesine: does Vindesine offer any advantage in clinical use? *Cancer Treat Rev.*;21(6):513-25.
- Jordan, M.A., 2002, Mechanism of action of antitumor drugs that interact with microtubules and tubulin. *Current Medicinal Chemistry - Anti-Cancer Agents*, 2: 1-17.
- Kalvoda, R., Kopanica, M., 1989, Adsorptive Stripping Voltammetry in Trace Analysis. *Pure and applied chemistry*. 61(1): 97–112.
- Karabudak, F., 2013, *Voltametrik Yöntemler Ve Uygulamaları*, Bitirme ödevi, Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Kayseri).
- Kapalka, A., Fóti, G., Comninellis, C., 2008, Investigation of the anodic oxidation of acetic acid on boron-doped diamond electrodes. *Journal of the Electrochemical Society*, 155(3), E27.
- Kharton, V.V.(Ed.), 2009, *Solid state electrochemistry I: fundamentals, materials and their applications*. John Wiley & Sons.
- Kingston, D.G., 2009, Tubulin-interactive natural products as anticancer agents. *Journal of natural products*, 72(3), 507-515.
- Kounaves, S. P. (1997). Voltammetric techniques. *Handbook of instrumental techniques for analytical chemistry*, 709-726.
- Kovacic, P., 2007, Unifying mechanism for anticancer agents involving electron transfer and oxidative stress: Clinical implications. *Medical Hypotheses*, 69: 510-516.
- Kraft, A., 2007, Doped diamond: a compact review on a new, versatile electrode material. *International Journal of Electrochemical Science*, 2(5), 355-385.
- Kruczynski, A., Hill, B.T., 2001, Vinflunine, the latest Vinca alkaloid in clinical development: A review of its preclinical anticancer properties. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 40(2): 159-173.
- Laviron, E., Roullier, L., Degrand, C., 1980, A multilayer model for the study of space distributed redox modified electrodes: Part II. Theory and application of linear potential

- sweep voltammetry for a simple reaction. *Journal of Electroanalytical Chemistry and Interfacial Electrochemistry*, 112(1): 11-23.
- Levent, A., Altun, A., Yardım, Y., Şentürk, Z., 2014, Sensitive voltammetric determination of testosterone in pharmaceuticals and human urine using a glassy carbon electrode in the presence of cationic surfactant. *Electrochimica Acta*, 128: 54-60.
- Levent, A., Yardım, Y., Şentürk, Z., 2014, Electrochemical performance of boron-doped diamond electrode in surfactant-containing media for ambroxol determination. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 203: 517-526.
- Lovrić, M., 2010, Stripping Voltammetry. *Electroanalytical Methods: Guide to experiments and applications*, 201-221. doi:10.1007/978-3-642-02915-8_10).
- Lourencao, B. C., Brocenschi, R. F., Medeiros, R. A., Fatibello-Filho, O., Rocha-Filho, R. C., 2020, Analytical applications of electrochemically pretreated boron-doped diamond electrodes. *ChemElectroChem*, 7(6), 1291-1311.
- Macdonald, D.(Ed.), 2012, *Transient techniques in electrochemistry*. Plenum Press, New York, p 119, Springer Science & Business Media.
- Moudi, M., Go, R., Yien, C.Y.S., Nazre, M, 2013, Vinca alkaloids. *International Journal of Preventive Medicine*, 4(11): 1231.
- Nakamura, H., Sano, A., Matsuura, K., 1998, Determination of critical micelle concentration of anionic surfactants by capillary electrophoresis using 2-naphthalenemethanol as a marker for micelle formation, *Analytical Science*, 14: 379-382.
- Nielsen, D., Dombernowsky, P., Skovsgaard, T., Jensen, J., Andersen, E., Engelholm S, Hansen M., 1990, Epirubicin or epirubicin and Vindesine in advanced breast cancer. A phase III study. *Annals of Oncology*.1(4):275–80.
- Önal, G., Levent, A., 2023, Electrochemical evaluation and determination of Vindesine used in cancer chemotherapy at disposable pencil graphite electrode by voltammetric method. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*, 154(2), 205-213.
- Önal, G., Altunkaynak, Y., Levent, A., 2021, Application of BiFE for electrochemical properties and determination of loratadine by cathodic stripping voltammetry in the cationic surfactant medium. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 18(12), 3465-3475.
- Önal, G., Altunkaynak, Y., Levent, A., 2021, Application of BiFE for electrochemical properties and determination of loratadine by cathodic stripping voltammetry in the cationic surfactant medium. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 18(12), 3465-3475.
- Özkan, S.A., Kauffmann, J.M., Zuman, P., 2015., *Electroanalysis in Biomedical and Pharmaceutical Sciences Voltammetry, Amperometry, Biosensors, Applications*. Springer.

- Önal, G., 2023, Investigation of the electrochemical properties of vinblastine on boron-doped diamond electrode treated with anodic pre-treatment in anionic surfactant medium. *Diamond and Related Materials*, 133, 109699.
- Ozkan, S. A., Kauffmann, J. M., Zuman, P., Ozkan, S. A., Kauffmann, J. M., Zuman, P., 2015, Electrochemical and Hyphenated Electrochemical Detectors in Liquid Chromatography and Flow Injection Systems for Drug Compound Analysis. *Electroanalysis in Biomedical and Pharmaceutical Sciences: Voltammetry, Amperometry, Biosensors, Applications*, 187-233.
- Paci, A., Mercier, L., Bourget, P., 2003, Identification and quantitation of antineoplastic compounds in chemotherapeutic infusion bags by use of HPTLC: application to the vinca-alkaloids. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 30(5), 1603-1610.
- Rauf, S., Gooding, J.J., Akhtar, K., Ghauri, M.A., Rahman, M., Anwar, M.A., Khalid, A.M., 2005, Electrochemical approach of anticancer drugs-DNA interaction. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 37: 205-217.
- Saxena, P., Singh, Y., Jain, P., 2018, Thermodynamic Parameters of Quaternary Ammonium Salts TMAC, TEAB, TBAB and TBAI in Aqueous and Methanolic Solutions at 298.16K, 303.16K, 308.16K and 313.16K by Conductivity Measurements. *International Journal of Engineering Science and Computing* 8(6): 18213-18217.
- Sethi, V.S., Burton, S.S., Jackson, D.V., 1980, A sensitive radioimmunoassay for vincristine and vinblastine. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 4(3), 183-187.
- Shewach, D.S., Kuchta, R.D., 2009, Introduction to cancer chemotherapeutics. *Chemical Reviews*, 109(7): 2859-2861.
- Skoog, D.A., Holler, F.J., Crouch, S.R., 1998, *Enstrümantal Analiz İlkeleri*, Bilim Yayıncılık, 6.
- Smith, I., Hedley, D., Coombes, R., Powles, T., 1980, A comparison of combination chemotherapy using Vindesine or vincristine with adriamycin in the treatment of advanced breast carcinoma. *Cancer Treatment Reviews*. 7:71–73.
- Sochr, J., Švorc, L., Rievaj, M., Bustin, D., 2014, Electrochemical determination of adrenaline in human urine using a boron-doped diamond film electrode. *Diamond and related materials*, 43, 5-11.
- Suffredini, H. B., Machado, S. A., & Avaca, L. A. (2004). The water decomposition reactions on boron-doped diamond electrodes. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 15, 16-21.
- Švorc, L., Haššo, M., Sarakhman, O., Kianičková, K., Stanković, D. M., Otřisal, P., 2018, A progressive electrochemical sensor for food quality control: Reliable determination of theobromine in chocolate products using a miniaturized boron-doped diamond electrode. *Microchemical Journal*, 142, 297-304.

- Talay Pinar, P., Senturk, Z., 2017, Voltammetric investigation of antiviral drug valacyclovir at a boron-doped diamond electrode in different electrolyte media: Its determination enhanced by anionic surfactant in pharmaceuticals and biological fluids. *Current Pharmaceutical Analysis*, 13(2), 175-187.
- Temel, M.K., 2015, Sitotoksik kemoterapötiklerin yirminci yüzyıldaki gelişimi. *Turkish Journal of Oncology/Türk Onkoloji Dergisi*, 30(1).
- Tyszczyk-Rotko, K., Jaworska, I., Jędruchiewicz, K., 2019, Application of unmodified boron-doped diamond electrode for , determination of dopamine and paracetamol. *Microchemical Journal*, 146, 664-672.
- Van den Berg, M.G., 1989, Adsorptive Cathodic Stripping Voltammetry of Trace Elements in Sea Water. *Analyst*, 114, 1527–1530.
- Vendrig, D.E.M.M., Teeuwssen, J., Holthuis, J.J.M., 1988, Analysis of vinca alkaloids in plasma and urine using high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 424, 83-94.
- Vendrig, D.E.M.M., Beijnen, J.H., Van Der Houwen, O.A.G.J., Holthuis, J.J.M., 1989, Degradation kinetics of vincristine sulphate and Vindesine sulphate in aqueous solutions. *International journal of pharmaceutics*, 50(3), 189-196.
- Vydra, F., Štulík, K., Julakova, E., 1977, Electrochemical stripping analysis, Ellis Horwood Ltd, Chichester.
- Wang, J., 1994, "Analytical electrochemistry". 2nd Edition, VCH Publishers, Inc., New York, pp.44-54.
- Wang, J., 2000, *Analytical Electrochemistry*, Second Edition, John Wiley-VCH, ISBN-0-471-28272-3.
- Wang, J., 2006, *Analytical Electrochemistry: Methodology and Applications of Dynamic Techniques*. 3th ed., John Wiley & Sons., Inc., New Jersey, USA. ISBN: 978-0-471-79030-3.
- Wenzel, Thomas., 2020, Voltammetric Methods, Analytical Sciences Digital Library.
- Wooley, D.E., Tetlow, L.C., Adlam, D.J., Gearey, D., Eden, R.D., Wardi T.H., Allen, T.D., 2002, Electrochemical monitoring of anticancer compounds on the human ovarian carcinoma cell line a2780 and its adriamycinand cisplatin-resistant variants. *Experimental Cell Research* 273: 65-72.
- Yardımcı, Y., Keskin, E., Levent, A., Özsöz, M., Şentürk, Z., 2010, Voltammetric studies on the potent carcinogen, 7, 12-dimethylbenz [a] anthracene: Adsorptive stripping voltammetric determination in bulk aqueous forms and human urine samples and detection of DNA interaction on pencil graphite electrode. *Talanta*, 80(3), 1347-1355.

- Yardıı, Y., Şentürk, Z., 2014, Electrochemical behavior of folic acid at a boron-doped diamond electrode: its adsorptive stripping voltammetric determination in tablets. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 11(1): 87-100.
- Yardıı, Y., Alpar, N., Şentürk, Z., 2018, Voltammetric sensing of triclosan in the presence of cetyltrimethylammonium bromide using a cathodically pretreated boron-doped diamond electrode. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*, 98(13), 1226-1241.
- Yıldız, A., Genç, Ö., Bektaş, S., 1997, Enstrümental analiz yöntemleri, *Haccetepe Üniversitesi Yayınları A-64*, 2. Baskı, Ankara.
- Yılmaz, H., Çavaş, P.H., 2008, The effect of the teaching practice on pre-service elementary teachers' science teaching efficacy and classroom management beliefs. *Eurasia Journal of Mathematics, Science and Technology Education*, 4(1): 45-54.
- Yılmaz, S., 2012, Elektroanalitik Kimya, Kriter Yayınları, İstanbul.
- Yong, Y., Li, Q.L., 2001, Electrochemical study on interaction of vincristine with tubulin. *Chinese Journal of Chemistry*, 19: 1084-1088.
- Zhang, E., Chen, Y., Bao, S., Hou, X., Hu, J., Mu, O.Y.N., Shan, L., 2021, Identification of subgroups along the glycolysis-cholesterol synthesis axis and the development of an associated prognostic risk model. *Human Genomics*, 15, 1-20.
- Zoski, C.G. (Ed.), 2006, *Handbook of electrochemistry*, Elsevier.
- [<https://www.ataman-chemicals.com/urunler/triton-x-100-4761.html>]
- [<https://www.canlibilimi.com/interfaz-nedir-interfaz-evresi-ne-demektir/> 07 Haziran 2023]
- [<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Vindesine>, 10 Haziran 2023]
- [<https://en.wikipedia.org/wiki/Vindesine> 25 Mayıs 2023]
- [http://bilsenbesergil.blogspot.com/p/blog-page_233.html 25 Mayıs 2023]
- [http://bilsenbesergil.blogspot.com/p/blog-page_233.html 25 Mayıs 2023]
- [<https://g.co/kgs/SE44Zc> 20 Nisan 2023]
- [<https://images.app.goo.gl/7YWCEesxmFKQaNALA> 20 Nisan 2023]

