



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

KALEM GRAFİT ELEKTROT KULLANILARAK
EDOKSABAN ETKEN MADDESİNİN
ELEKTROKİMYASAL DAVRANIŞLARI VE
MİKTAR TAYİNİ İÇİN VOLTAMETRİK
YÖNTEM UYGULAMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Abdulkadir KILIÇ

Danışman
Prof. Dr. Abdulkadir LEVENT

Ağustos-2022
BATMAN
Her Hakkı Saklıdır

TEZ KABUL VE ONAYI

Abdulkadir KILIÇ tarafından hazırlanan “Kalem grafit elektrot kullanılarak edoksaban etken maddesinin elektrokimyasal davranışları ve miktar tayini için voltametrik yöntem uygulaması” adlı tez çalışması 12/08/2022 tarihinde aşağıdaki jüri üyeleri tarafından oy birliği ile Batman Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü KİMYA Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

İmza

Başkan

Prof. Dr. Abdulkadir LEVENT

Danışman

Prof. Dr. Abdulkadir LEVENT

Üye

Doç. Dr. Pınar TALAY PINAR

Üye

Dr. Öğr. Üyesi Günay ÖNAL

Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Prof. Dr. Osman PAKMA
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

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

Abdulkadir KILIÇ

Tarih:

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KALEM GRAFİT ELEKTROT KULLANILARAK EDOKSABAN ETKEN MADDESİNİN ELEKTROKİMYASAL DAVRANIŞLARI VE MİKTAR TAYİNİ İÇİN VOLTAMETRİK YÖNTEM UYGULAMASI

Abdulkadir KILIÇ

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

**Danışman: Prof. Dr. Abdulkadir LEVENT
2022, 65 Sayfa**

Jüri

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

Bu tez çalışmasında, kan sulandırıcı etki gösteren Edoksaban etken maddesinin BR (pH 9.0) çözelti ortamında kalem grafit elektrot kullanarak kare dalga ve dönüşümlü voltametri teknikleri ile elektrokimyasal özellikleri araştırılmıştır. Edoksaban'ın dönüşümlü voltametri ile alınan ölçümlerinde yaklaşık olarak +0.97 V' ta iyi tanımlanmış tersinmez bir yanıt vermiştir. Karakterize edilen cihaz parametreleriyle BR (pH 9.0) ortamında 0.2 μM -1.8 μM aralığında doğrusal bir çalışma aralığı sunduğu ve LOD, LOQ sırasıyla değerleri 0.073 μM (0.133 $\mu\text{g mL}^{-1}$) ve 0.243 μM (0.443 $\mu\text{g mL}^{-1}$) olarak saptanmıştır. Tez çalışmasında geliştirilen voltametrik tekniğin uygulama sonuçları UV/Vis tekniği sonuçları ile kıyaslanmış ve birbirlerine göre uyumlu oldukları tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Antikoagülan, Edoksaban, Kalem Grafit Elektrot, Voltametri

ABSTRACT

MS THESIS

APPLICATION OF VOLTAMMETRIC METHOD FOR ELECTROCHEMICAL BEHAVIOR AND QUANTIFICATION OF EDOXABAN USING PENCIL GRAPHITE ELECTRODE

Abdulkadir KILIÇ

**BATMAN UNIVERSITY GRADUATE SCHOOL
DEPARTMENT OF CHEMISTRY**

Advisor: Prof. Dr. Abdulkadir LEVENT

2022, 65 Pages

Jury

Prof. Dr. Abdulkadir LEVENT

Assoc. Prof. Dr. Pınar TALAY PINAR

Asst. Prof. Dr. Üyesi Günay ÖNAL

In this thesis, the electrochemical properties of Edoxaban, a blood thinning agent, were investigated by square wave and alternating voltammetry techniques using pencil graphite electrodes in BR (pH 9.0) solution medium. The measurements of edoxaban by cyclic voltammetry showed a well-defined irreversible response at approximately +0.97 V. With the characterized device parameters, it was found that it offered a linear operating range of 0.2-1.8 μM in BR (pH 9.0) medium and its LOD and LOQ values were 0.073 μM (0.133 $\mu\text{g mL}^{-1}$) and 0.243 μM (0.443 $\mu\text{g mL}^{-1}$), respectively. The application results of the voltammetric technique developed in the thesis study were compared with the results of UV/Vis technique and found to be compatible with each other.

Keywords: Anticogulant, Edoxaban, Pencil Graphite Electrode, Voltammetry

ÖNSÖZ

Yüksek lisans tez çalışmamda, her fırsatta benden yardımlarını ve tecrübelerini esirgemeyen bize aşılamiş olduğu disiplin, düzen, öğrenme ve araştırma azminden dolayı, tez danışmanım Prof. Dr. Abdulkadir LEVENT' e sonsuz teşekkür ederim.

Çalışmamda, Dr. Öğr. Üyesi Günay ÖNAL 'a disiplinli çalışmasıyla bize örnek olan bilgisini hiçbir zaman esirgemeyen çalışmamda çok yararlı bilgiler öğrendiğim hocama sonsuz teşekkür ederim.

Çalışmalarımda bana yardımcı olan ve kötü zamanlarımda desteğini esirgemeyen Doktora. Öğrencisi Mehmet ASLAN 'a, bu süreçte desteklerini esirgemeyen lisans arkadaşlarım Dr. Öğr. Üyesi Mehmet YURDERİ 'ye, Dr. Öğr. Görevlisi Bedrettin DEMİR ve Dr. Öğr. Üyesi Ahmet BULUT 'a çok teşekkür ederim.

Bana bu süreçte destek olan değerli dostum İlyas YILDIZ 'a ve çalışmalarımda bilgisini esirgemeyen dostum Salih TAYGAV 'a ve Mehmet KAÇAR 'a, desteğini hiçbir zaman benden esirgemeyen ve aldığım her kararın arkasında tereddütsüz duran aileme sonsuz teşekkür ederim.

Abdulkadir KILIÇ
BATMAN-2022

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
ÖNSÖZ	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
ÇİZELGELER DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	2
2.1. Antitrombotik-Antikoagülan İlaç Kavramı	2
2.1.1. Edoksaban	3
2.2. Elektroanalitik Yöntemler.....	4
2.2.1. Voltametri	6
2.3. Voltametrik Analizin Bileşenleri	8
2.3.1. Voltametrik hücre.....	8
2.3.2. Destek elektrolit	8
2.4. Elektrotlar	8
2.4.1. Referans elektrotları.....	10
2.4.2. Çalışma elektrotları.....	12
2.4.3. Katı elektrot voltammetrisi hakkında genel bilgi	13
2.5.1. Dönüşümlü voltametri	18
2.5.2. Kare dalga voltammetrisi	21
3. MATERYAL VE METOD	24
3.1. Materyal	24
3.1.2. Kullanılan kimyasal maddeler	25
3.1.3. Çözelti hazırlama	26
3.1.3.3. Edoksaban tablet çözeltisinin hazırlanması	26
3.1.3.4. İdrar numunelerinin hazırlanması	27
3.1.3.5. Spektroskopik analiz için çözeltilerin hazırlanması	27
3.2. Voltametrik Teknik.....	27
4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA.....	28
4.1. Edoksaban' ın Elektrokimyasal Özelliklerinin Araştırılması	28
4.1.1. Dönüşümlü voltametri	28
4.1.1.1. Gerilim tarama hızının etkisi	29

4.1.1.2. Destek elektroliti ve pH etkisi	32
4.1.2.Kare dalga voltametrisinin sonuçları	36
4.1.2.1. Kare dalga değişkenlerinin etkisi.....	36
4.1.3. Analitik performans özelliklerin incelenmesi.....	37
4.2. Gerçek Örnek Analizleri.....	39
4.2.1. Tablet analizi.....	39
4.2.2. İdrar Numunelerinin Analizi.....	41
4.3. Edoksaban'ın UV-Vis Spektrometresi ile İncelenmesi	43
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	45
KAYNAKLAR	47
ÖZGEÇMİŞ	53

SİMGELER VE KISALTMALAR

Kısaltmalar

AF	: Atriyal fibrilasyon
Ag/AgCl	: Gümüş/gümüş klorür elektrot
BR	: Britton Robinson
CP	: Karbon pasta
CPE	: Karbon pasta elektrot
DAD	: Diyot dizisi algılama
Ep	: Gerilim
FXa	: Doku organı faktör Xa inhibitörü
GC	: Camsı karbon elektrot
HPLC	: Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
Ip	: Pik akımının değeri
ISE	: İyon seçici elektrot
KG	: Kalem grafit
KGE	: Kalem grafit elektrot
LC	: Sıvı kromatografisi
MS	: Kütle spektrometresi
MWCNT	: Çok duvarlı karbon nanotüp
RE	: Referans elektrot
SHE	: Standart hidrojen elektrodu
UHPLC	: Ultra yüksek performanslı sıvı kromatografisi
VTE	: Venöz tromboembolik
WE	: Çalışma elektrodu
ZE	: Zon elektroforez

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2. 1. Yeni oral antikoagülan ilaçların etki doku organına etki şeması (Selçuk, 2015).	2
Şekil 2. 2. Yaygın elektro analitik yöntemlerin şematik gösterimi (Aslan, 2019)'dan modifiye edilmiştir.....	5
Şekil 2. 3. Akım potansiyel eğrileri, voltamogram.....	7
Şekil 2. 4. Elektrokimyasal ilaç etken maddesi tayini için kullanılan deney düzeneği	8
Şekil 2. 5. Voltametrik metotlarda kullanılan üç elektrotlu potansiyostatik sistem şeması (Reinke ve Simon, 2002'den modifiye edilmiştir.....	9
Şekil 2. 6. Voltametrik ölçümlerde kullanılan üç elektrotlu elektrokimyasal hücre	10
Şekil 2. 7. Gümüş-gümüş klorür referans elektrot.....	12
Şekil 2. 8. Çalışma elektrotları.....	13
Şekil 2. 9. Grafit' in yapısı.....	16
Şekil 2. 10. Ticari kurşun kalem (A) ve kalem grafit elektrotunun şematik gösterimi (B)	17
Şekil 2. 11. Voltametrik yöntemlerin sınıflandırılması	18
Şekil 2. 12. Dönüşümlü voltametrik deneyde potansiyel-zaman uyarma sinyali (Wang, 2000).	19
Şekil 2. 13. Tersinir ve tersinmez durumlarda oluşan voltamogramlar (Kır, 2017) den modifiye edilmiştir.....	21
Şekil 2. 14. SWV' de uyarma sinyallerinin oluşumu (Dogan-Topal ve Ozkan, 2011' den modifiye edilmiştir)	22
Şekil 2. 15. Tersinir elektron transferi için kare dalga voltamogramlar: (A eğrisi)	23
Şekil 3. 1. PGSTAT128N potansiyostat ve BASi üçlü hücre cihazı	25
Şekil 3. 2. UV-Vis 1900 Shimadzu Spektrometresi	25
Şekil 4. 1. $1.83 \times 10^{-5} \text{M}$ Edoksaban'ın BR (pH 9.0) tamponunda iki döngülü voltamogramı	29
Şekil 4. 2. $1.83 \times 10^{-5} \text{M}$ Edoksaban'ın BR (pH 9.0) ortamı ve farklı gerilim tarama hızlarında ($25-400 \text{ mVs}^{-1}$) elde edilen CV voltamogramları	30

Şekil 4. 3. Farklı tarama hızlarında elde edilen tarama hızı/akım ($\sqrt{v}/I_p$), (v/I_p) ve ($\log v/\log I_p$) grafikleri	31
Şekil 4. 4. 3.67×10^{-5} Edoksaban'ın PBS (pH 3.0, 7.4 ve 9.0), ABS (pH 4.8) ve BR (9.0) tamponları içinde KG elektrot kullanarak elde edilen eğriler. SWV değişkenleri: frekans, 90 Hz; adım gerilimi, 9 mV; amplitüd, 60 mV.....	33
Şekil 4. 5. 3.67×10^{-5} M Edoksaban'ın BR (pH 2.0-12.0) tamponu ortamında KG elektrot kullanarak elde edilen SW eğrileri. SWV değişkenleri: frekans, 90 Hz; adım gerilimi, 9 mV; amplitüd, 60 mV.	34
Şekil 4. 6. Edoksaban'ın pik gerilimi (E_p) ve pik akımı (i_p) üzerine pH etkisinin grafikleri.....	35
Şekil 4.7. Edoksaban'ın farklı derişimlerinin BR (pH 9.0) tamponu içerisinde kaydedilen SW voltamogramları. SW değişkenleri: frekans, 90 Hz; adım gerilimi, 9 mV; amplitüd, 60 mV. Kesikli çizgi, destek elektroliti.	38
Şekil 4.8. (0 μ M), (0.367 μ M), (0.549 μ M), (0.732 μ M), (0.915 μ M), (1.098 μ M), (1.281 μ M) ilave edilen standart Edoksaban çözeltilerinin (destek çözeltilerindeki son derişim) BR (pH 9.0) içerisinde tablet numunelerinin kare dalga voltamogramları. Kare dalga parametreleri şekil 4.7'de verilmiştir.	40
Şekil 4. 9. LIXIANA® tabletin BR (pH 9.0) ortamında kaydedilen SW eğrileri, (1) tablet çözeltisi, (2) (0.367 μ M) (3) (0.549 μ M) (4) (0.732 μ M) (5) (0.915 μ M) (6) (1.098 μ M) (7) (1.281 μ M) standart eklemeler sonrası derişim.	40
Şekil 4.10. Edoksaban (0.2 μ M-0.6 μ M) çözeltilerinin BR (pH 9.0) tampon içerisinde idrar numunelerinin kare dalga voltamogramları. Kare dalga parametreleri şekil 4.7'de verilmiştir.....	42
Şekil 4. 11. Edoksaban'ın idrar içinde farklı derişimlerinin BR tamponu (pH 9.0) içerisinde kaydedilen $i_p/C_{\text{Edoksaban}}$ kalibrasyon eğrisi.	43
Şekil 4. 12. (A) 2- 20 μ M Edoksaban spektrumları (B) 2-20 μ M $C_{\text{Edoksaban}}$ (μ M) absorbans grafiğı.....	44

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2. 1. Antitrombotik ilaçların sınıflandırılması (Eren, 2018).....	2
Çizelge 2. 2. Uygulama yoluna ve etki etme mekanizmasına göre antikoagülan ilaçlar (Şahin., 2011)' den modifiye edilmiştir.....	3
Çizelge 2. 3. Edoksaban' ın genel özellikleri ve yapısı	3
Çizelge 2. 4. Edoksaban analizi için önerilen analitik tekniklerin performans özellikleri	4
Çizelge 2. 5. Randles-Sevcik eşitliği	20
Çizelge 3. 1. Çalışmada kullanılan malzemeler.....	24
Çizelge 3. 2. Deneylerde harcanan kimyasal maddeler	26
Çizelge 4. 1. Dönüşümlü voltammetri tekniği ile farklı gerilim tarama hızlarında elde edilen yükseltgenme pik akımı ve pik gerilim değerleri.....	30
Çizelge 4. 2. 25-400 mV s ⁻¹ aralığındaki gerilim tarama ve pik akımı ilişkisinde elde edilen doğrusallık.....	31
Çizelge 4. 3. Edoksaban voltamogramlarındaki pik gerilimi (Ep) ve pik akımı (Ip) üzerinde pH'nın etkisi. Edoksaban'ın derişimi, 3.67x10 ⁻⁵ M; destek elektroliti, BR tamponu; elektrot, KGE; yöntem, SWV	35
Çizelge 4. 4. pH (2.0-6.0), pH (7.0-12.0) ve pH (2.0-12.0) arasında Ep/pH ilişkisi	36
Çizelge 4.5. Edoksaban etken maddesinin analizi için geliştirilen voltametrik yöntemin optimum parametreleri.....	37
Çizelge 4. 6. Analitik eğriler aracılığıyla oluşan gözlenebilirlik sınırı ve en düşük tayin sınırı değerleri.	38
Çizelge 4. 7. Edoksaban içeren LIXIANA® 60 mg film kaplı tabletlerde SWV analiz sonuçları.....	41
Çizelge 4. 8. İdrar numunelerinde geri kazanım çalışması.....	42
Çizelge 4. 9. Edoksaban derişimlerine karşılık gelen absorbands değerleri.....	44
Çizelge 4. 10. Voltametri ile UV-Vis arasındaki miktar tayininin karşılaştırılması.....	44

1. GİRİŞ

Temel bilimler arasındaki kimyanın alt anabilim dalı olan Analitik kimya, temel stratejik bilgiler ve teknikler için yararlı yöntemler, yeni teknolojiler içeren ve bunların uygulamalarını araştıran ve uygulayan aktif bir bilim dalıdır. Analitik Kimya’da incelenecek maddenin çok iyi tanınmasıyla birlikte, bu maddeyi analiz etmek için analitik teknikler kullanılmaktadır. Bu analitik teknikler arasında, elektrokimyasal teknikler, klinik, farmasötik, sensör çalışmaları ve adli analizler, maddelerin potansiyometre ile özel analizleri gibi güçlü yönlerinin yanı sıra standardizasyon, numune, kısa süre ve tarama hızı gibi özellikleri ile kaynakçadaki yerini sağlamlaştırmıştır.

Bu tezde, elektrokimyasal tekniklerden biri olan voltametri tekniği ile Edoksaban etken maddesinin elektrokimyasal özellikleri test edilecektir. Literatür taramasına göre Edoksaban ile ilgili farklı teknik ve yöntemlerle birçok çalışma olmasına rağmen elektrokimyasal tekniklerin temel alındığı sadece bir çalışma vardır. Bu çalışmada, Çok duvarlı karbon nanotüp (MWCNT) ile modifiye edilmiş yeni bir İyon seçici elektrot (ISE) tasarlanmış olup plazma ve farmasötik numunelerde Edoksaban tayini yapılmıştır (Ayish ve ark., 2022).

Bu tezde ilk kez kullanılacak olan ve literatüre dahil edilecek, pıhtılaşma önleyici olarak kullanılan Edoksaban’ın tek kullanımlık, ekonomik ve herhangi bir temizleme işlemine tabi tutulmayan kalem grafit elektrot (KGE) kullanılarak elektrokimyasal özellikleri ve miktar tayini için bir voltametri tekniği geliştirilecektir.

Bu tez genel olarak üç aşamada gerçekleştirilecektir.

- Çeşitli destek elektrolit çözeltilerinde KG elektrotu üzerinde geniş bir pH aralığında aktif bileşen Edoksaban’ın elektrokimyasal davranışının detaylı analizi,
- Üzerinde çalışılan analitin analizini gerçekleştirmek ve deneysel sonuçları optimize etmek için etkili bir voltametri tekniğinin deneysel ve aletsel şartlar altında en uygun hale getirilmesi,
- Diğer aşamalarda elde edilen verilerin değerlendirilmesi sonucunda önerilen voltametrik yöntem ile farmasötik ve idrar numunelerinde Edoksaban etken maddesinin analizini test etmek için çalışmaların yapılması.

Ayrıca bu tez çalışmasında Edoksaban’ın miktar tayini için KG elektrot kullanılarak geliştirilecek voltametrik yöntemin sonuçları bir spektroskopi tekniği ile kıyaslanacaktır.

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

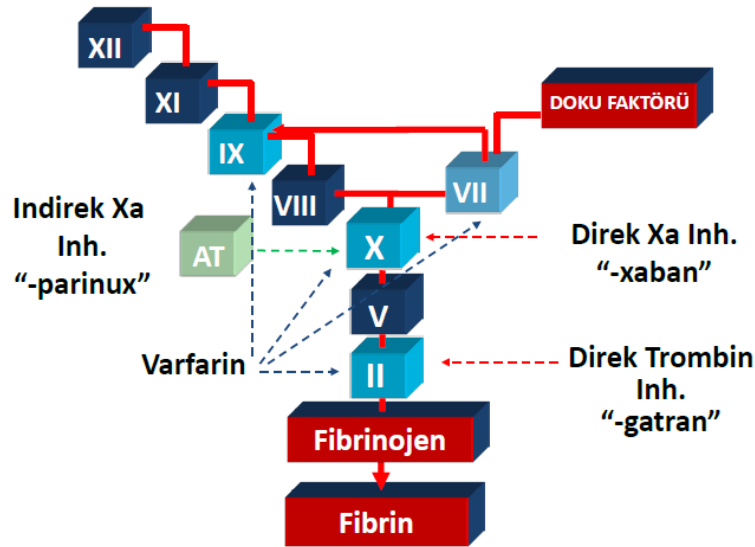
2.1. Antitrombotik-Antikoagülan İlaç Kavramı

Bilindiği üzere in vivo olarak trombüs oluşumunu önleyen ve in vitro pıhtılaşma süreçlerini bozan ilaçlar hem antitrombotik hem de antikoagülan özelliğindedir.

Çizelge 2. 1. Antitrombotik ilaçların sınıflandırılması (Eren, 2018)

ANTİTROMBOTİK İLAÇLAR		
Antitrombositikler İlaçlar	Antikoagülanlar İlaçlar	Fibrinolitik İlaçlar (Trombolitik)
• Siklooksijenaz inhibitörler (Asprin) • Fofodiesteraz inhibitörleri • ADP res antagonistleri • Glikoprotein IIb/IIIa res antag/Ab	• Trombin FXa inhibitörleri • Trombin inhibitörleri • FXa inhibitörleri • K vitamini antagonistleri	• Plazminojen aktivatörleri

Antikoagülan ilaçlar genel olarak biyolojik mekanizmanın etkinliğini artırır. Pıhtılaşmaya neden olan etkenlerin aktivitesini veya sentezini bozarlar. Özellikle venöz tromboz oluşumunu engellerler ve arterlerdeki etkinlikleri daha düşük olmaktadır.



Şekil 2. 1. Yeni oral antikoagülan ilaçların etki doku organına etki şeması (Selçuk, 2015)

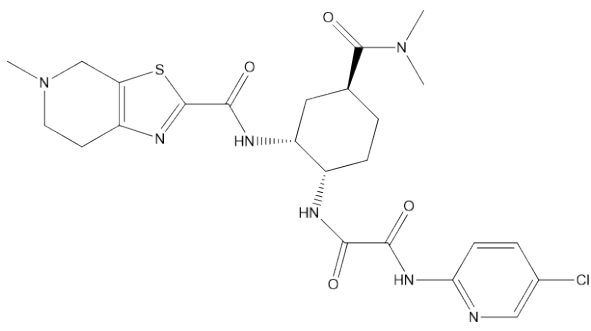
Çizelge 2. 2. Uygulama yoluna ve etki etme mekanizmasına göre antikoagülan ilaçlar (Şahin, 2011)' den modifiye edilmiştir.

	PARENTERAL	ORAL
1.Trombin (FIIa), FXa	Heparin (YMAH, DMAH), Danaparoid	
2.Trombin inhibitörleri	Hirudinler, Bivaluridin, Argatroban	Dabigatran
3.FXa inhibitörleri	Fondaparinux	Rivaroxaban, Apixaban, EDXaban, Betrixaban
4. K vitamini antagonistleri		Varfarin, Dikumarol

2.1.1. Edoksaban

Edoksaban, atriyal fibrilasyonu (AF) olan hastalarda venöz tromboembolik olayların (VTE) önlenmesi ve tedavisi için şu anda faz III klinik deneylerinde incelenmekte olan faktör Xa'yı doğrudan inhibe eden oral antikoagülan Xa inhibitörüdür. Çizelge 2.3'te Edoksaban'ın genel özellikleri ve kimyasal yapısı sunulmuştur.

Çizelge 2. 3. Edoksaban' ın genel özellikleri ve yapısı

Moleküler Yapısı	Genel Özellikleri
	Mol kütlesi: 548.06 g/mol
	Kimyasal formül: $C_{24}H_{30}ClN_7O_4S$
	PKa: 7.37 ve 6.33
	Görünüş: Katı beyaz renkli toz halinde
	Çözücü: Etanol ve dimetil sülfoksit çözünür.

Edoksaban'ın farklı matriks ortamlarında analizi için kaynakçada önerilen farklı analitik teknikler var. Bu analitik tekniklerin bir kısmı çizelge 2.4'te analitik performans özellikleriyle özetlenmiştir.

Çizelge 2. 4. Edoksaban analizi için önerilen analitik tekniklerin performans özellikleri

Analit	Teknik	LOD	Matris	Kaynak
Edoksaban	LC	-	İlaç	(Reddy vd, 2016)
Edoksaban	HPLC-MS/MS	-	Plazma	(Lagoutte-Renosi vd, 2018)
Edoksaban	HPLC-DAD	0.033 g mL ⁻¹	Plazma	(Gouveia, 2020)
Edoksaban	LC-MS/MS	-	Plazma	(Ariizumi vd, 2020)
Edoksaban	HPLC-DAD	-	Plazma	Younis vd, 2020
Edoksaban	UHPLC-MS/MS	23 ng mL ⁻¹	Plazma	(Zhao vd, 2020)
Edoksaban	HPLC	-	İlaç	Carona vd, 2021
Edoksaban	HPLC-ZE	(3.26-10.87 µg/mL)	İlaç	(Oliveira Rocha vd, 2022)

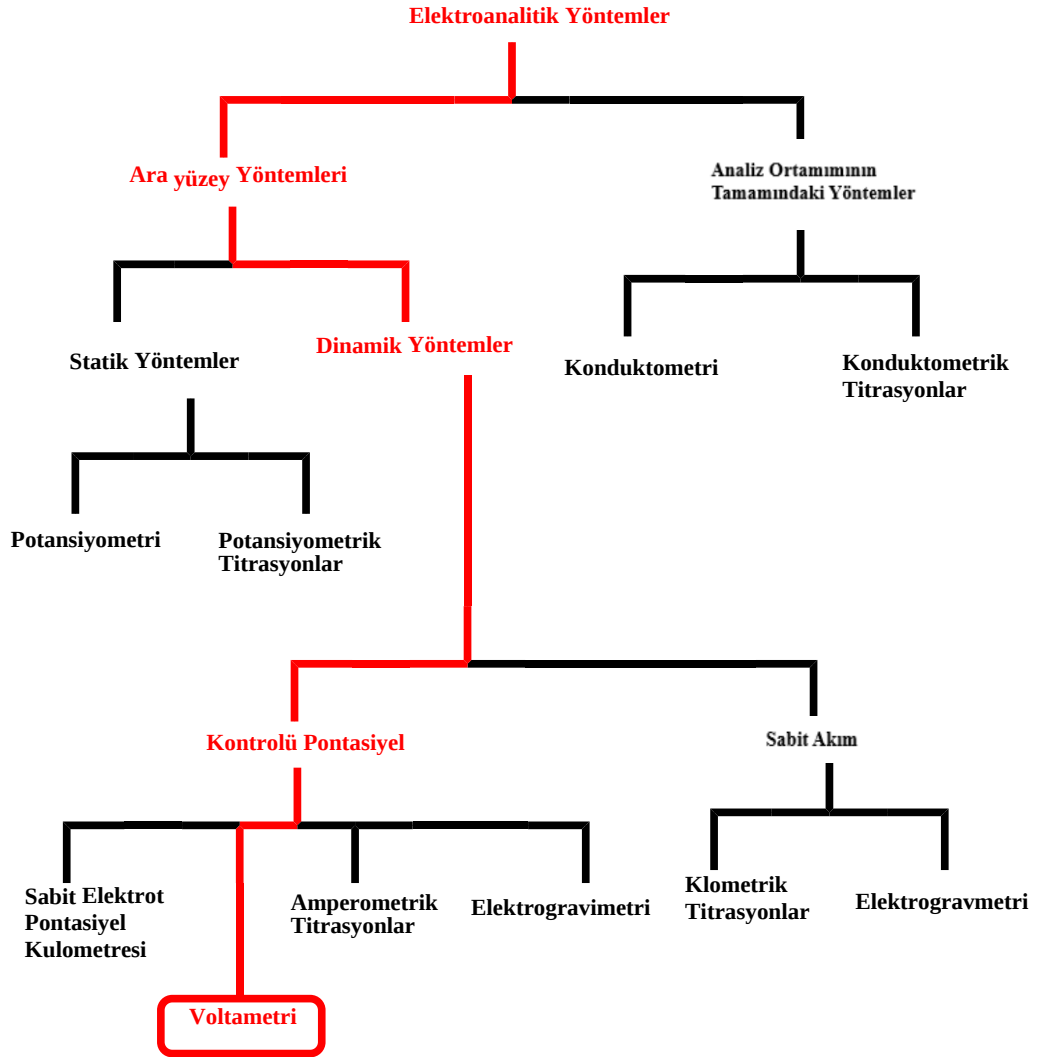
Teknik: Sıvı kromatografisi: LC, Yüksek performanslı sıvı kromatografisi: HPLC, Diyot dizisi algılama; DAD, Kütle spektrometresi; MS, Ultra yüksek performanslı sıvı kromatografisi; UHPLC, Zon elektroforez; ZE.

2.2. Elektroanalitik Yöntemler

Elektrokimyasal yöntemler, elektroaktif maddelerin elektrokimyasal özelliklerinden yararlanılarak nitel ile nicel analizlerin yapıldığı yöntemlerdir. Bu yöntemlerde, farklı redoks durumlarına sahip türlerin kolay tanımlanması, kromatografik ve spektrofotometrik yöntemlerden ucuz olması gibi avantajlara sahiptir ve genellikle kimyasal türlerin konsantrasyonlarından ziyade aktiviteleri ile ilgili bilgi sağlar (Henden ve ark., 2001).

Elektroanalitik yöntemler, Şekil 2.2’de görüldüğü gibi ara yüzeyde meydana gelen ve analiz ortamının her yerinde meydana gelen yöntemler, olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Elektrotun yüzeyinde ve bu yüzeylerle bileşik halde bulunan ince bir çözelti yüzey tabakası arasında yer alan ve ara yüzeyde oluşan durumla, yüzeyde meydana gelen yöntemler olarak tanımlatılabilir (Asıladağ, 2006). Ara yüzey yöntemler, elektrokimyasal akımın kullanıldığı ve kullanılmadığı durumlarda dinamik yöntem ve statik yöntem olmak üzere ikiye ayrılır. Statik olan yöntemler; hız ve seçicilik bakımından çok önemlidir ve potansiyometrik ölçümleri içerir. Dinamik ara yüzey yöntemleri ise bir hücrenin potansiyelini kontrol altında alındığı, duyarlılığı çok geniş bir çalışma aralığında olan mikrolitre ve nano litre seviyesindeki numune miktarı ile

çalışmaya elverişli metotlardır. (Yıldız ve ark., 1997; Skoog ve ark., 1998; Wang, 1996).



Şekil 2. 2. Yaygın elektro analitik yöntemlerin şematik gösterimi (Aslan, 2019)'dan modifiye edilmiştir.

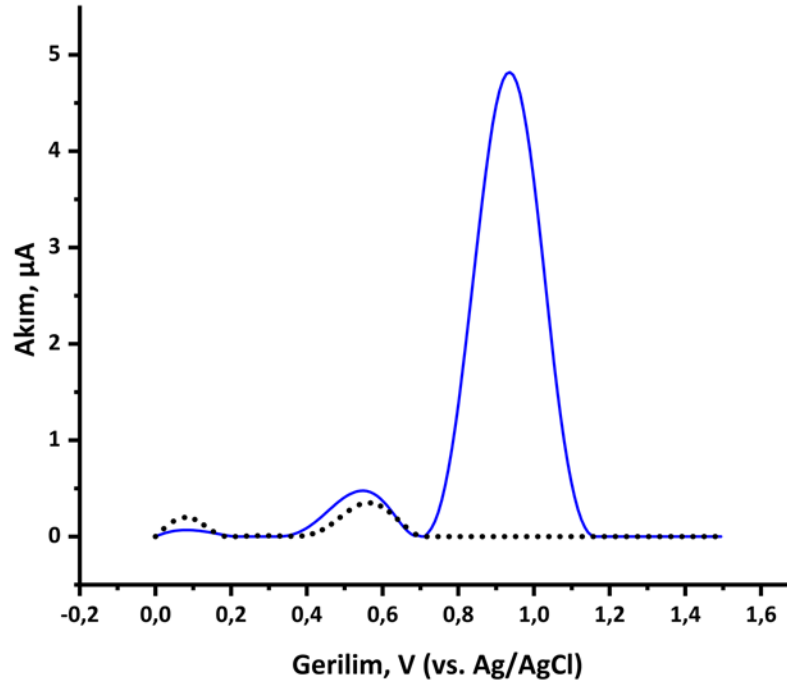
Elektro analitik yöntemlerin diğer yöntemlere göre bazı üstünlükleri aşağıda gösterildiği biçimde sıralanabilir.

1. Elektroanalitik yöntemlerle genel hatlarıyla bir maddenin veya iyonun sadece bir redoks durumu tayin edilir.
2. Elektroanalitik yöntemlerde kullanılan cihazlar göreceli olarak nispeten basit ve ucuzdur.
3. Elektroanalitik yöntemler kimyasal türlerin derişimlerinden fazla aktiviteleri ile alakalı bilgi verir (Skoog ve ark., 1998)

2.2.1. Voltametri

Voltametri yöntemi, elektro aktif organik ve inorganik maddeleri analiz etmek için kullanılan bir elektro analitik tekniktir. Voltametrde, bir indikatör veya çalışma elektrodunun polarize olduğu şartlarda, elektrokimyasal bir hücreye potansiyel uygulanmakta ve akım bu potansiyelin bir fonksiyonu olarak ölçülmektedir (Choudhary ve ark., 2017). Voltametrik yöntemler, kolay bir çalışma prosedürü, yüksek hassasiyet ve doğruluk gibi birden fazla üstün yönlerle sahiptirler. Voltametrik yöntemlerin bu avantajlarından ötürü, redoks reaksiyonların incelenmesinde ve çeşitli çalışma elektrotların kullanılmasıyla organik ve inorganik maddelerin analizinde çok fazla tercih edilmektedir.

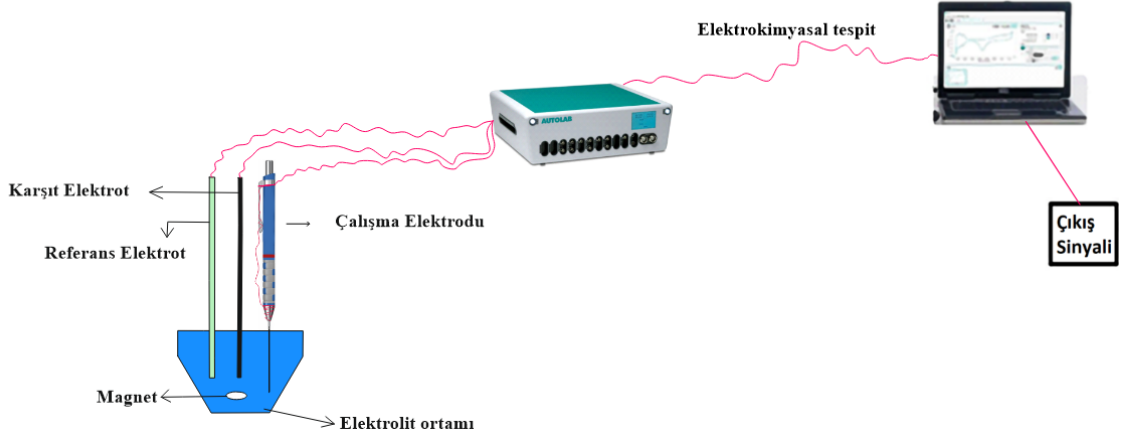
Voltametrik ölçümler, çalışma elektrodunun tam polarize olduğu koşullarda gerçekleştirilebilir. Bunun için voltametrik ölçümlerde çalışma elektrotları olarak yüzey alanı birkaç milimetre kareyi geçmeyen mikro elektrotları kullanılır. Voltametrik bir hücrede mikro elektrot bulunduran hücreye farklı potansiyellerde bir uyarma sinyali verilir. Şekil 2.3'te görüldüğü gibi karakteristik olarak kullanılan metodun temeli olan akım yanıtını gösterir (Skoog ve ark., 1996). Voltametrde elektrot gerilimi ve faradaik akım ya da her ikisi de zamanla değişir (Yaacob, 2006). Uygulanan gerilimin bir fonksiyonu olarak elektriksel olarak aktif türlerin konsantrasyonu ile orantılı olarak elde edilen akım eğrilerine "voltamogram" denir. Voltamogram eğrisi, çalışma elektrotunda indirgeme, oksidasyon veya her ikisi hakkında niteliksel ve niceliksel bilgi sağlar.



Şekil 2. 3. Akım potansiyel eğrileri, voltamogram

Voltametrik teknik; redoks olayları, yüzey adsorpsiyonu, elektron transfer mekanizmaları ve elektrik akımına bağlı olarak farklı ortamlarda meydana gelen olaylar gibi araştırma alanlarında çok fazla kullanılmaktadır (Skoog ve ark., 1998). Elektrotların farklı şekilleri, yeni geliştirilen ve üretilen tasarımlarla farklı pikomolar konsantrasyon seviyelerinde çalışmasına izin vererek bu teknikleri üstün kılmış, boyutlandırma işlemleri aktif elektrot ve yeni yöntemle "katı elektrot ölçümü" oluşturulmuştur (Czaz ve Wang, 1999; Barek ve ark., 2001).

Elektroaktif bir analitin elektrokimyasal olarak laboratuvarında analizi, temeli, genellikle bir iyonik iletken (elektrolit) ve bir elektron iletkeni (elektrot) içeren bir elektrolitik hücreden oluşur (Şekil 2.4). Hücre potansiyeli, elektrot ve elektrolitin arayüzünde ölçülür. Sulu çözeltilerde bulunan iyonlar, hücre içine elektron veya iyon akışını sağlayarak elektrolit olarak işlev görmektedir. Hücrelerde meydana gelen kimyasal reaksiyonlar, kimyasal enerjinin elektrik enerjisine dönüştürülmesine yardımcı olmaktadır (Choudhary ve ark., 2017).



Şekil 2. 4. Elektrokimyasal ilaç etken maddesi tayini için kullanılan deney düzeneği

2.3. Voltametrik Analizin Bileşenleri

2.3.1. Voltametrik hücre

Voltametrik analizler de cam, kuartz veya teflondan meydana gelmiş çoğunlukla aşağıdan yukarıya genişleyen bir şekle sahip malzemeler tercih edilmektedir. Kabin oluşmasını sağlayan malzeme kirlenme ve adsorbsiyon hatalarının çok az olduğu maddelerden yapılır (Yılmaz ve Çavaş, 2008). Kapağın da dört portlu giriş bulunan hücreye elektrotlar bu kapak vasıtasıyla yerleştirilir.

2.3.2. Destek elektrolit

Destek elektrolit, yükseltgenebilen ve/veya indirgenebilen elektroaktif inorganik veya organik maddelerin çeşitli ortamlardaki akım-potansiyel eğrilerini inceleme fırsatı sunan bir ortamdır. Bu şekilde yapılacak analiz için çözeltiye bir inorganik tuz (KCl , KNO_3), bir mineral asit (HCl , H_2SO_4) ya da bir baz ($NaOH$) eklenebilir. Bir elektrokimyasal analiz pH kontrolünde gerçekleşiyor ise, pH kontrolü gerektiğinde Britton Robinson (BR), fosfat (PBS), sitrik asit/sitrat veya asetik asit/asetat (ABS) gibi tampon sistemleri destek elektrotları olarak kullanılabilir (Henden ve ark., 2001).

2.4. Elektrotlar

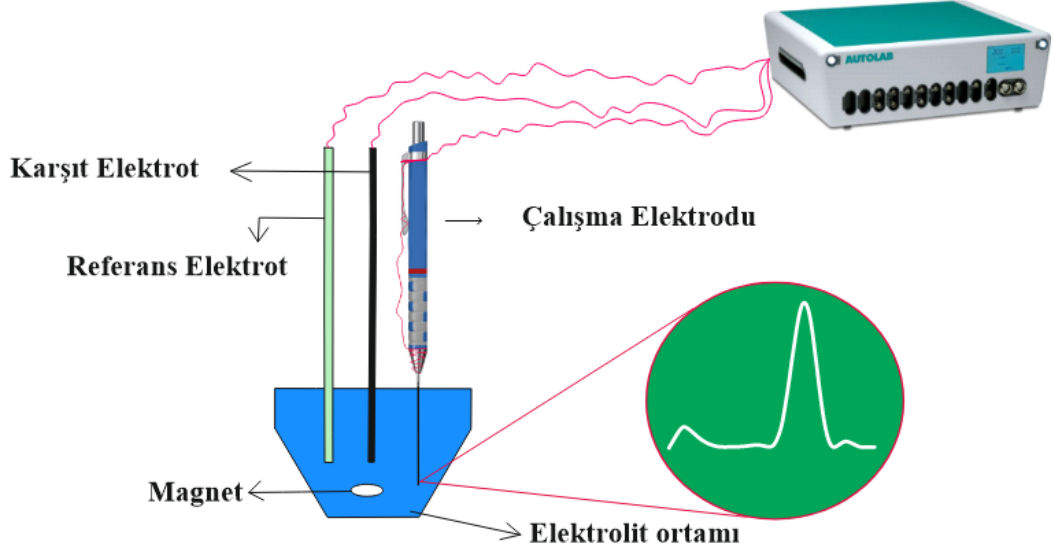
Düşük çözelti direncine sahip çözeltilerde, elektrotun potansiyelini ölçmek için çalışma elektrodu (WE) ve referans elektrota (RE) sahip iki elektrotlu hücre düzeneği kullanılmaktadır. Ancak çok düşük iletkenliğe sahip olan ve daha büyük çözelti direncine sahip olan elektrokimyasal çalışmalarda ise WE, RE ve karşıt (CE)

elektrotlara sahip olan üç elektrotlu hücre düzeneği kullanılmaktadır (Şekil 2.4). Elektroaktif bileşenlerin analizinde kullanılan bu elektrotlar basit ve taşınabilir olduklarından bu yöntemin etkili bir şekilde kullanılmasına olanak sağlamaktadır. Bu teknikte WE ile CE arasında gerilim değeri zamanla değişmesine karşın, WE ile CE'ler arasındaki akım ölçülmektedir (Şekil 2.5 ve 2.6).

Voltametrik uygulamalarda civa, altın, platin, bizmut, grafit, camımsı karbon, pirolitik karbon, lif karbon ve modifiye elektrotlar WE olarak kullanılmaktadırlar. Voltametrik yöntemlerde polarlanmanın çalışma elektrotlarında meydana gelmesi için küçük bir yüzey alanına sahip olmaları gerekmektedir. Bu türdeki elektrotlar küçük bir yüzey alanına sahip mikro elektrotlar olarak tanımlanmaktadır. Elektrokimyasal tepkimeye, örnekteki elektroaktif türlerinden çok az bir miktarı, mikro elektrotların kullanılması sonucunda tepkimeye girerler. Bu sayede analiz örneğinin bileşimi büyük oranda aynı kalır. Böylece aynı örnekten birçok defa voltamogram alınabilir.

4/20/2017

Şekil 2. 5. Voltametrik metotlarda kullanılan üç elektrotlu potansiyostatik sistem şeması (Reinke ve Simon, 2002'den modifiye edilmiştir)



Şekil 2. 6. Voltametrik ölçümlerde kullanılan üç elektrotlu elektrokimyasal hücre

Çalışma Elektrodu: Çalışma elektrotu, analiz edilecek iyonun aktivitesindeki ani bir değişikliğe çok kısa sürede tepki verebilen ve özelliklerini koruyan bir elektrottur.

Karşılaştırma Elektrodu: Çalışma elektrotunun potansiyelini belirlemek amacıyla potansiyostat tarafından referans olarak potansiyeli alınan elektrotlar karşılaştırma elektrotu olarak tanımlanırlar.

Yardımcı Elektrot: İki elektrotlu bir sistemdeki polarlanmayan bir elektrot, içinden yüksek bir akım geçtiği için polarize olur. Çözeltinin direnci yüksekse, bu direncin üstesinden gelmek için gereken potansiyel büyük olacağından, çalışma elektrotunun polarizasyon potansiyeli yanlış yorumlanabilir. Üçüncü bir karşı elektrotun kullanılmasıyla meydana gelen karışıklık giderilmiş olur.

2.4.1. Referans elektrotları

İdeal referans elektrot; kararlı, sabit ve tekrarlanabilir potansiyele sahip (numune bileşiminden bağımsız olarak) polarize olmayan bir elektrottur. Karşılaştırmacı elektrot her zaman anottur ve çok yüksek bir dirence sahiptir, böylece içinden akım geçmez. Bu nedenle, geçen akım potansiyelini değiştirir. Referans elektrot, çalışma ile karşı elektrot arasındaki potansiyel farkı ölçerek çalışma elektrotunun potansiyelini kontrol etmek için

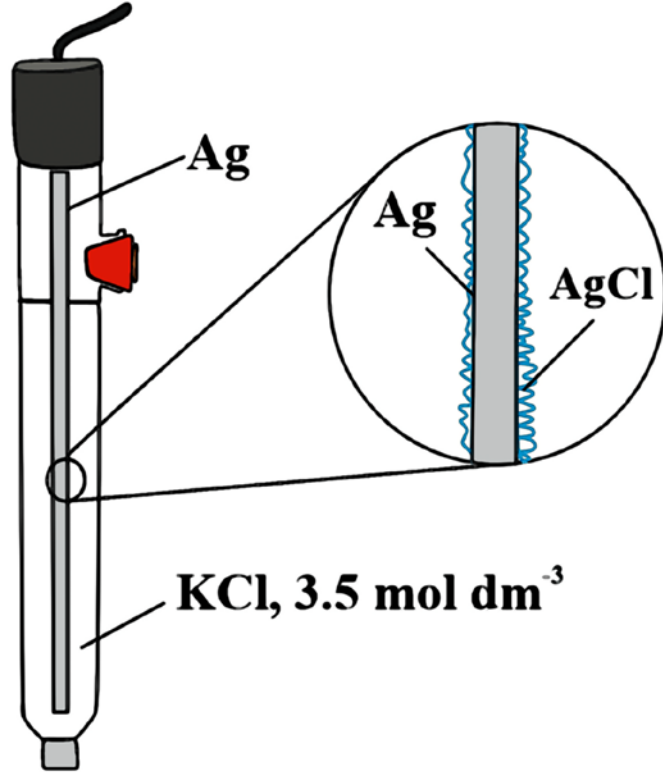
kullanılır. Aynı zamanda, bu elektrot, redoks potansiyellerini net bir şekilde bulmak, bağlantılarda ve çözelti ortamında potansiyel kaybı önlemek ve çözelti direncini ortadan kaldırmak için kullanılmaktadır. Tüm potansiyometrik ölçümler için bir referans elektrot gereklidir. Referans olarak kullanılan elektrotlar, analit çözeltisinin bileşiminden etkilenmeyen elektrot potansiyeli, sabit bir sıcaklıktaki yarı bir hücredir (Skoog ve ark., 2007).

İdeal bir referans elektrot;

- ❖ Sabit bir gerilim sağlamalı ve zamanla bu gerilim değişmemelidir.
- ❖ Nernst denkleminde tabidir ve tersinir özelliklere sahiptir.
- ❖ Çok düşük bir akım etkilediği zaman da kısa bir süre içinde tekrar eski haline gelebilir.
- ❖ Sıcaklık değişimlerinden çok fazla etkilenmemesi gerekmektedir (Alkan ve ark., 2004).

Çok sayıda referans elektrot, yukarıda bahsedilen özelliklerin hepsini içeremez, fakat birden fazlasını dahil ederek ideale yakın özellikler gösterirler. Çok fazla tercih edilen karşılaştırma elektrotları; standart hidrojen elektrotu (SHE), gümüş/gümüş klorür (Ag/AgCl) elektrotu ile doygun kalomel elektrot (SCE)'tur.

Bu tez çalışmasında, Şekil 2.7'de gösterilen bir Ag/AgCl referans elektrotu kullanılmıştır (Skoog ve ark., 2007).



Şekil 2. 7. Gümüş-gümüş klorür referans elektrot

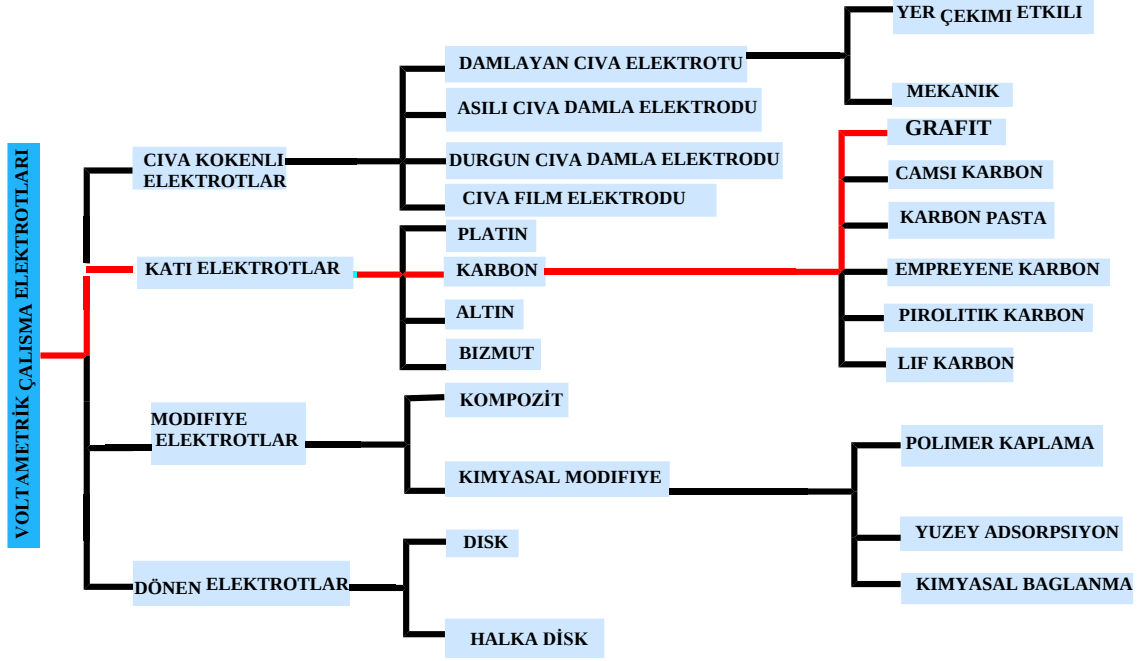
2.4.2. Çalışma elektrotları

Çalışma elektrotu, analiz edilecek iyonun aktivitesindeki ani bir değişime çok kısa sürede tepki verebilen, her zaman özelliklerini koruyan, zamanla değişen ve analitin üzerinde oksitlendiği veya indirgendiği bir potansiyele sahip bir mikro elektrottur. Her elektrotun gerilim çalışma penceresi birbirinden farklılık gösterir ve bu pencere destek elektrolitine, elektrot tipine ve ortamın pH değerine bağlı olarak değişebilir (Alkan ve ark., 2004)

Voltametrik ölçümlerde kullanılan çalışma elektrotların elektriksel ve kimyasal özellikleri çok önemlidir. Bundan dolayı bu elektrotların sınırlı sayıda polarize edilebilenleri kullanılır. Kullanılan her malzemenin kendi artıları ve eksileri vardır ve mümkün olduğunca birçok ihtiyacı karşılayacak şekilde seçilmelidir. Şekil 2.8’de bu elektrotların genel bir sınıflandırması yapılmıştır; değerli metal elektrotlar (civa, platin), çeşitli karbon elektrotlar (grafit, karbon lake, camsı karbon) ve değişken elektrotlardır (Wang, 1996).

Voltametrik deneylerde kullanılan çalışma elektrotunun yüzey alanı, polarizasyonun gerçekleşmesi için küçük olmalıdır. Bu nedenle mikro elektrotlar

çalışma elektrotları olarak kullanılır. Bu elektrotların kullanılmasıyla, numunedeki elektro aktif türler az miktarda elektrokimyasal tepkimeye katılacaktır. Bu nedenle, analitin bileşimi neredeyse aynı kalır. Bundan dolayı, aynı örneğin birden fazla voltamogramı defalarca gerçekleştirmek mümkündür. Referans elektrot ve çalışma elektrotunun arasına bir potansiyel uygulanırken, karşı elektrot ile çalışma elektrotu arasında bir akım kaydedilir (Türe, 2009).



Şekil 2. 8. Çalışma elektrotları

2.4.3. Katı elektrot voltammetrisi hakkında genel bilgi

Elektrokimyasal araştırmalarda anodik bölgede civa elektrotunun gerilim çalışma penceresi çok sınırlıdır. Civa malzemesinin daha pozitif gerilimlerde anodik çözünmesi, bu elektrotlara geniş bir aktif anodik bölge verir. Bu nedenle çalışma elektrotu olarak altın, platin ve karbon gibi bu özelliğe sahip değerli metaller kullanılmaktadır. Bununla birlikte, bu yüzeylerin yüzey stabilitesi ve kontaminasyonu, sonuçların tekrarlanabilirliğinin büyük ölçüde azaldığı anlamına gelir. Platin ile altın elektrotlar çok yüksek saflıkta metallerden yapılmıştır. Platin ile altın elektrotlar direk olarak kullanılabilir veya yüzeyleri farklı (modifiye edilmiş) kimyasal işlemlerden geçirilerek kullanılabilir.

Platin elektrot, çok fazla tercih edilen katı bir elektrottur. Oksit oluşturmamasından dolayı kirlenebilir bir yüzeye sahiptir. Bundan dolayı tekrarlanabilirliği düşüktür.

Altın elektrot, platin elektrota göre adsorbsiyonu çok daha azdır, ayrıca oksit oluşumundan çok az etkilenmektedir.

Bizmut elektrot, Bizmut üzerindeki aşırı hidrojen potansiyeli, katot bölgesinde bizmut kullanma olasılığının yüksek olduğunu gösterir. Uçucu ve toksik olmadığı için cıvadadan daha iyidir.

Karbon elektrot, çok geniş bir anot potansiyel aralığına, düşük dirence, düşük bir artık akımına ve yüzey yapısının tekrarlanabilirliğine sahiptir, bu da onu birçok özellik için ideal elektrot malzemesi haline getirir. Karbon elektrot çeşitleri genel olarak; camımsı karbon, grafit, karbon pasta, Empreyene karbon, pirolitik karbon ve lif karbon elektrot olarak sıralanabilir

Karbon pasta elektrot; Karbon pasta elektrotları, grafit tozunun nujol'a benzer bir şekilde, organik bir sıvı ile karıştırılmasıyla hazırlanır. Hazırlandıktan sonra karbon pasta bir tüpe preslenerek doldurulur. Bakır ya da platin tel elektrik bağlantısını karşılamak için kullanılır. Karbon pasta elektrotları çok geniş bir potansiyel aralığına sahiptir. Üretim ve yenilenme süreci çok fazla zaman almaz, zemin akımları çok zayıftır. Absorbe edilen oksijen karbon pasta üzerinde kalırsa, indirgenmesi nedeniyle büyük bir artık akım oluşur. Bu akımı ön bir elektroliz ile gidermek faydalı olmaktadır (Tural ve ark., 2003).

Camımsı karbon elektrot; ilk kez Yamada ve Sato (1962)'de, fenol ve formaldehit reçinelerinin inert bir gaz içinde dikkatlice ısıtılmasıyla elde edilmiştir. Bu elektrotlar diğer karbon elektrotlardan farklı fiziksel özelliklere sahiptir. Diğer karbon katmanlara kıyasla yüzeydeki daha küçük delikler daha fazla kullanıma olanak sağlar. Camı karbon, yapısının rastgele yerleştirilmiş ve karışık aromatik bant moleküllerinden meydana geldiği saptanmıştır. Diğer katı elektrotlarda olduğu gibi, camımsı karbon elektrot ile sonuçların aktivasyonunu ve tekrarlanabilirliğini sağlamak için çeşitli ön işlem prosedürleri geliştirilmiştir. Bu işlemler genel olarak, yüzey temizleme, (Rusling, 1984), elektrokimyasal ve kimyasal yöntemler (Taylor ve Humffray, 1973; Wang ve Hutchins, 1985), düşük basınç altında sıcaklığın uygulaması (Stutts, 1983), vakum-sıcaklığın uygulaması (Fagan ve ark., 1985), lazer ışını ile uyarılma (Hershenhart, vd, 1984) ve elektrot yüzeyinde metal oksit filmlerinin kaplanması (Cox, 1988) olarak sınıflandırılabilir. Aktivasyon süreci, kullanılan çözeltiye ve kontrol edilen maddeye göre değişir. (Shearera ve ark., 1972; Özkan ve ark, 2000).

Empreyene Karbon Elektrotlar; Bu tür elektrotlar, grafit ile parafin ve uygun reçineler karıştırılarak hazırlanır, bunların eritilmesiyle homojenleşmesi sağlandıktan sonra metal bir iletken içeren bir tüpe doldurulur.

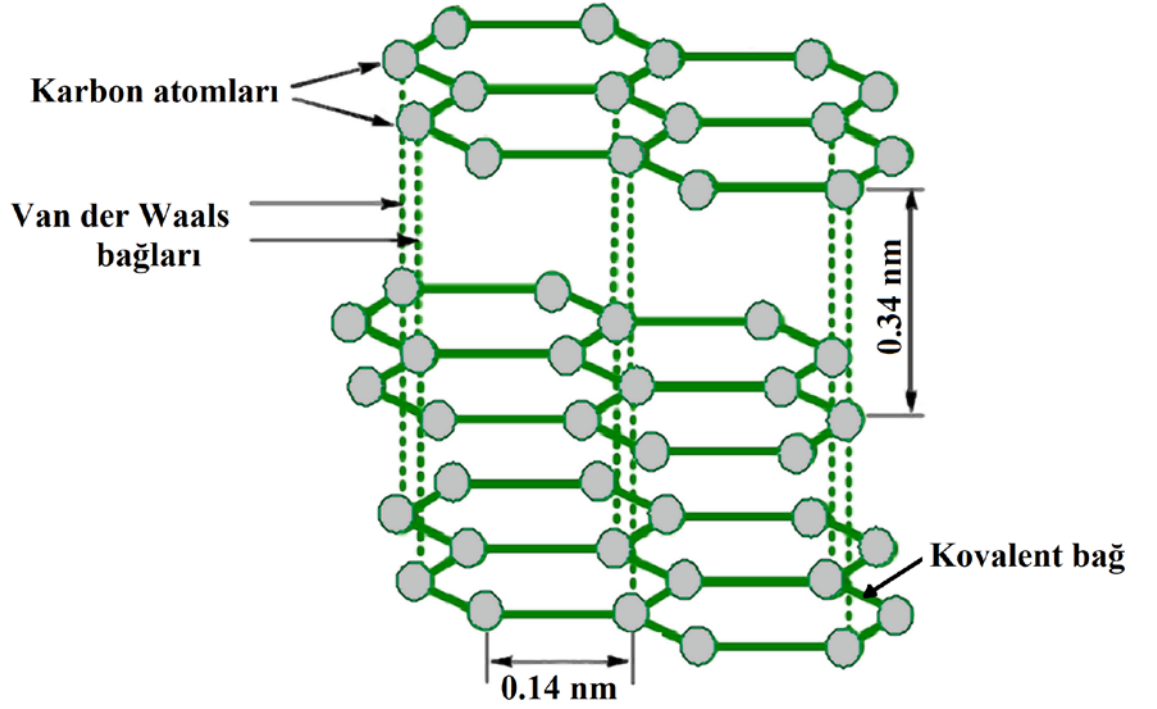
Pirolitik Grafit Elektrot; Pirolitik grafit, karbonun yapay bir şeklidir. 1200 °C'nin üzerindeki sıcaklıklarda metan veya metan gibi hidrokarbonlar içeren malzemelerin termal bozulması ile temin edilir.

Mikro Karbon (Lif) Elektrotlar; Çok yakın zamanda kullanılan elektrotlardır. Esas olarak mikro elektrotlar olarak kullanılırlar. Bunlar 510 µm fiber çapına sahip karbon fiberlerdir.

2.4.3.1. Kalem Grafit Elektrot

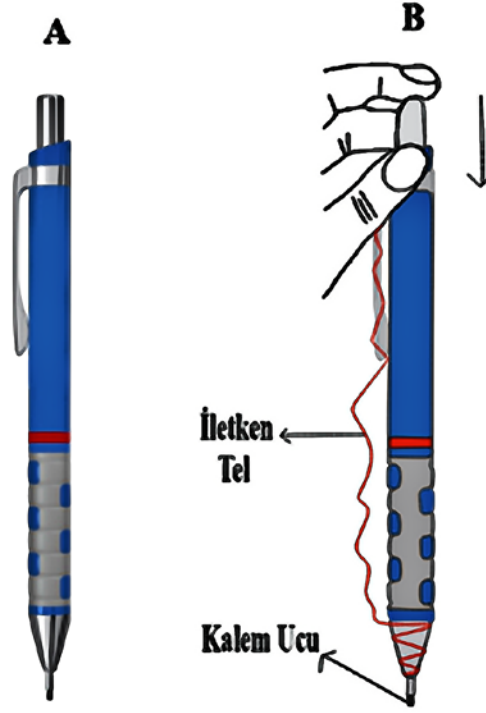
Elektrokimyasal çalışmalarda kullanım alanı oldukça geniştir. Grafit doğal olarak meydana gelir. Kül içeriği (%5-%20) elektrokimyasal olarak uygulanmasını sınırlar. Bundan dolayı elektrokimyasal araştırmalarda grafitin rafine edilmesi ve kullanılması yerine yapay grafit kullanımı tercih edilmektedir. Yumuşak ve gözenekli bir malzeme olduğu için grafit, yüksek bir adsorpsiyon kapasitesine sahiptir.

Tabakalı bir yapıya sahip hekzagonal halkalarını grafit karbon atomları oluşturur (Şekil 2.9). Her bir karbon atomu komşu üç karbon atomu ile sp^2 hibritleşmesi yaparak birbirlerine sigma bağlarıyla bağlanırlar. Grafitin elektriği iletmesi $\pi(\pi)$ orbitalleri ile açıklanır.



Şekil 2. 9. Grafit' in yapısı (Khan ve ark., 2016) dan modifiye edilmiştir

Katı elektrotun temizliği çalışma sırasında doğru şekilde yapılmazsa, belirli bir süre sonra oksidasyon ürünleri elektrot yüzeyinde ince bir film halinde birikerek tekrarlanabilirliği azaltır. Bu nedenle çok yüksek ve tek kullanımlık yüzey alanına sahip karbon bazlı kalem elektrotlara ihtiyaç duyulmaktadır. 1990'ların sonlarında, toksik özelliklere sahip organik bileşiklerin analizini gerçekleştirmek için el yapımı KGE kullanılmaya başlandı. KGE ayrıca çok düşük maliyeti nedeniyle GC ve CP elektrotlarına alternatif haline geldi. KGE kullanılarak yapılan işlemlerin basit, hızlı, hassas, tek kullanımlık ve ucuz olması bu elektrotları çok avantajlı duruma getirmektedir (Bond, 1997). Ticari bir grafit kalem Şekil 2.10'da (A) ve bir kalem grafit elektrotunun şematik gösterimi (B) gösterilmektedir.

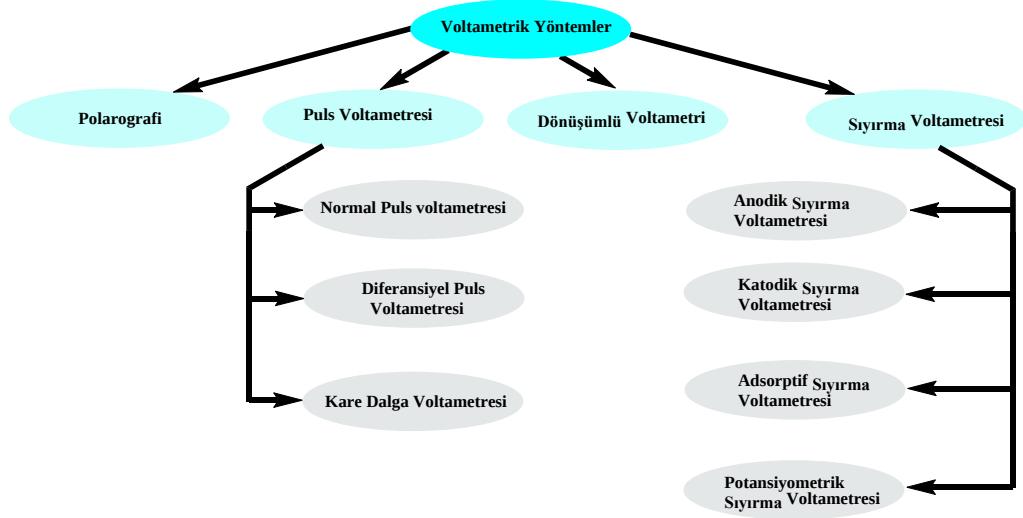


Şekil 2. 10. Ticari kurşun kalem (A) ve kalem grafit elektrotunun şematik gösterimi (B)

Grafiti günlük hayatta en çok kalemlerde, elektrik motorlarının fırçalarında, bazı lamba çeşitlerinde, nükleer reaktörlerde ve bataryalarda kullanılmaktadır. Grafit madenleri de en çok Çin, Hindistan, Kanada ve Brezilya gibi ülkelerde bulunmaktadır (Eker, 2019).

2.5. Voltametrik Yöntemler

Voltametrik yöntemler genel olarak Şekil 2.11'deki gibi özetlenebilir.

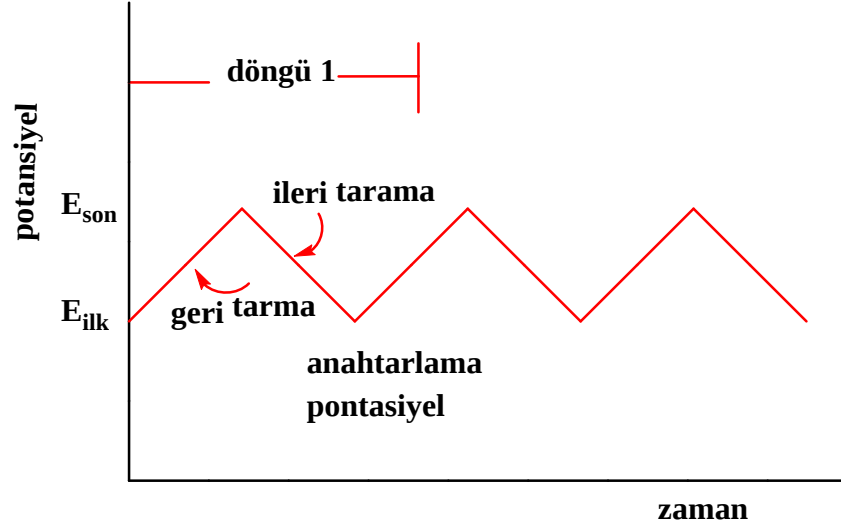


Şekil 2. 11. Voltametrik yöntemlerin sınıflandırılması

2.5.1. Dönüşümlü voltametri

Dönüşümlü voltametri (CV) elektrokimyasal olayların incelenmesinde tercih edilen önemli yöntemlerden biri olarak 1964 yılında ilk defa Nicholson ve Shain tarafından geliştirilmiştir (Demircigil, 2010). Bu teknik durağan bir çözeltide çalışan bir elektrota uygulanan potansiyel dalgasının düzgün değişimiyle oluşan bir elektrik akımının potansiyel özelliğini incelemektedir. CV analitin kalitatif özelliklerinin incelenmesinde çok yaygın kullanılan voltametrik tekniklerden biridir (Salhi, 2022)

CV'nin en belirgin özelliği, redoks proseslerinin termodinamiği, heterojen elektron transferi, kimyasal reaksiyonların kinetiği, bağlanma veya adsorpsiyon prosesleri hakkında hızlı bir şekilde önemli bilgiler sağlama yeteneğine sahiptir. CV, üçgen bir potansiyel dalga biçimi kullanarak sabit ve doğrusal olarak çalışma elektrotunun potansiyel taramasını içerir. Şekil 2.12'de bir CV deneyinde potansiyel zamanlı bir uyarma sinyali görülmektedir.



Şekil 2. 12. Dönüşümlü voltametrik deneyde potansiyel-zaman uyarma sinyali (Wang, 2000)

Bir ya da daha fazla döngü, istenilen bilgiye bağlı olarak kullanılabilir. Tarama sırasında potansiyostat, uygulanan potansiyel nedeniyle oluşan akımı ölçer. Ortaya çıkan potansiyel eğrisi, dönüşümlü voltamogram olarak da bilinir. CV yöntemi rutin kantitatif tayinlerde kullanılsa da özellikle organik ve metalik sistemlerde oksidasyon proseslerinin indirgeme mekanizması ve hızı ile ilgili çalışmalarda önemli bir araç olarak kullanılmaktadır (Skoog, 2007). Kalitatif analizler için, farklı tarama hızlarında voltamogramlar kaydedilir. Elde edilen eğriler ayrıca oksidasyon-indirgeme pik akımını ve potansiyelini bulmak, reaksiyon hızı, aktarılan elektron sayısı ve konsantrasyon gibi diğer parametreleri bulmak için kullanılır. İlk eğri ile son eğri arasındaki değişim incelenerek pik akımının hızla bağımlılığı elde edilebilir ve aynı zamanda adsorpsiyon, difüzyon ve kombine kimyasal reaksiyonlar hakkında bir fikir elde edilebilir. (Dogan-Topal ve Ozkan, 2011).

CV’de elde edilen pik akımının değeri (I_p) için sınır durumları ve uygulanan tarama hızı göz önüne alınarak Randles-Sevcik Çizelge 2. 5’de verilmiştir.

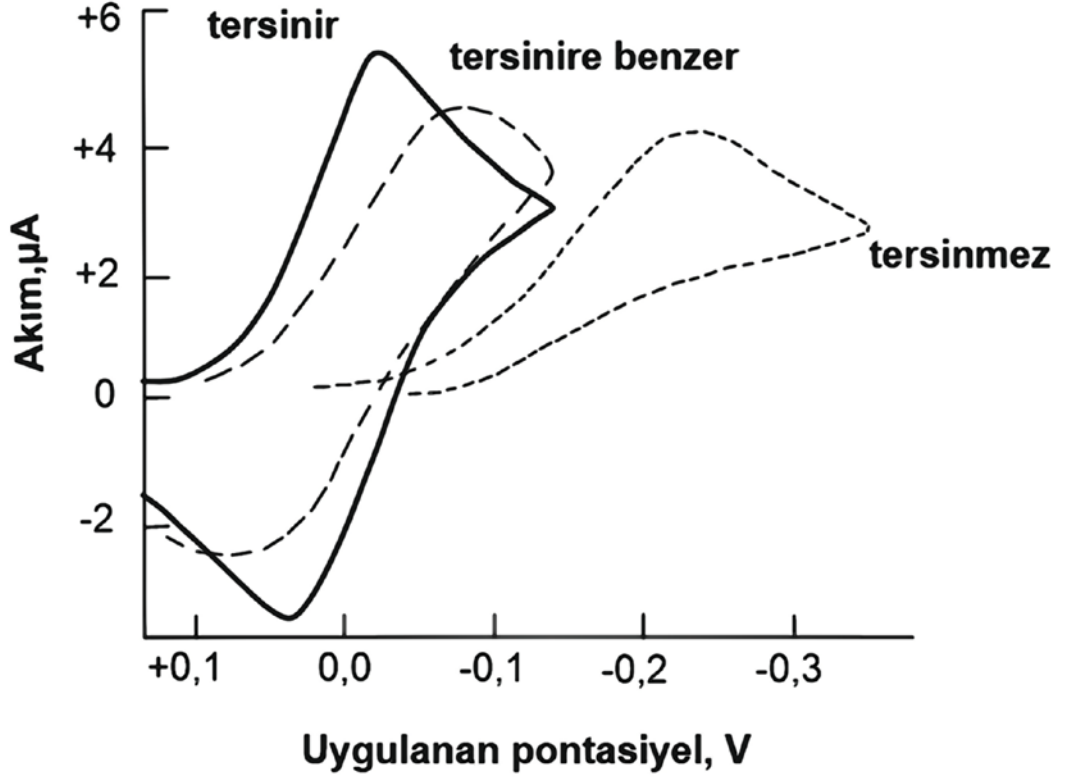
Çizelge 2. 5. Randles-Sevcik eşitliği

Randles-Sevcik Eşitliği	
$I_p = 0,4463nF \left(\frac{nF}{RT} \right)^{1/2} C_0 D^{1/2} v^{1/2}$	
I_p = Akımın yoğunluğu, A/Cm ³	C_0 = Elektroaktif türün başlangıç derişimi, mol/cm ³
n = Aktarılan elektron sayısı	v = Tarama hızı, V/s
F = Faraday sabiti,	R = Gaz sabiti,
D = Difüzyon katsayısı, cm ² /s	

Çizelge 2.5'te verilen eşitlikten görüldüğü gibi pik akımı ve tarama hızının kare kökü arasında doğrusal bir ilişki bulunmaktadır. Bu özellik:

- ❖ Anodik pik potansiyeli ile katodik pik potansiyeli arasında 25 °C de 59 mV' lük bir fark olmalı ($\Delta E_p = (E_{p_a} - E_{p_c} = 59mV)$)
- ❖ Pik potansiyeli ($i_p/v^{1/2}$ ile tarama hızı (v) birbirinden bağımsız olmalı
- ❖ Anodik pik akımının katodik pik akımına oranı 1'e eşit olmalı ($i_{pa}/i_{pc}=1$) şeklinde sıralanır.

Tersinir bir sistemin var olması için yukarıdaki özelliklerin hepsinin geçerli olması gerekir. Yukarıdaki özelliklerden biri veya daha fazlası geçerli değilse, sistem tersinir değildir ve elektrot reaksiyonu tersinir değildir veya kabul edilenden daha karmaşık bir mekanizmaya sahiptir. Tersinir sistemlerde kütle aktarım hızı, tüm potansiyeller için elektron aktarım hızından daha düşüktür. Bu durum, Nernst denkleminin elektrot alanına uyduğu durumdur. Öte yandan, tersinmez sistemlerde elektron transfer hızı yeterince yüksek olmadığı için Nernst denklemi geçerli değildir. Bu durumda elde edilen CV potansiyelinin şekli, tersinir sistemlerde elde edilenden farklıdır. Şekil 2.13'te tersinir ve tersinmez sistemlerde oluşan voltamogramlar görülmektedir.



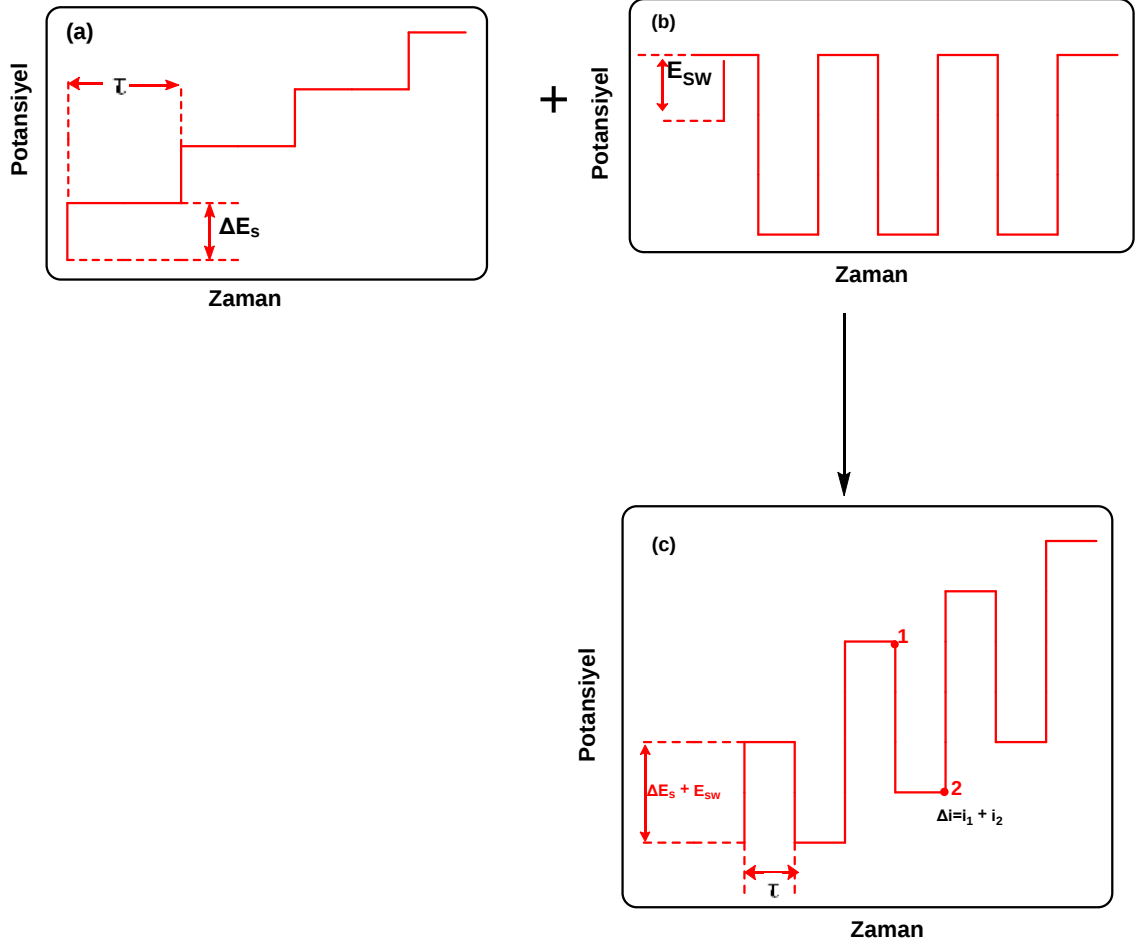
Şekil 2. 13. Tersinir ve tersinmez durumlarda oluşan voltamogramlar (Kır, 2017) den modifiye edilmiştir

CV'nin çok faydalı bir yönü, elektrokimyasal sürecin farklı gerilim tarama hızlarında uygulanabilmesidir. Böylece elektrot reaksiyonu ile oluşan ara ürünlerin stabilitesi hakkında bir fikir belirlenir. Elektron oksidasyonu, başlangıçta oluşturulan ara ürünlerin yeniden oksidasyonuna karşılık gelen iki veya daha fazla elektron transferini veya düşük tarama hızlarında gerçekleştirilen CV'lerde gözlemlenebilen kimyasal reaksiyonların bir kombinasyonu şeklinde gözlemlenebilir (Adams, 1969).

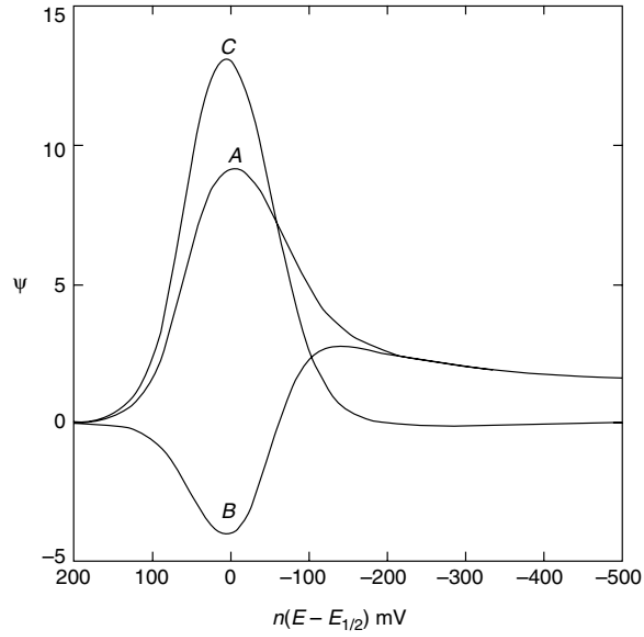
2.5.2. Kare dalga voltametrisi

Kare dalga voltametrisi (SWV) son derece hızlı ve seçiciliği oldukça fazla olan bir voltammetri tekniğidir. 10 ms' den daha kısa bir zamanda voltamogramın tamamı elde edilmektedir. Şekil 2.14 c'de, SWV'de 2.14 b'deki pulsun 2.14 a'daki basamak sinyali üzerine bindirilmesi sonucu elde edilen uyarma sinyali verilmiştir. Basamaklı sinyalde her basamağın puls periyodu ve boyu eşittir ve yaklaşık olarak 5 ms civarındadır. Basamaklı sinyalin potansiyel basamağı ΔE_s ile gösterilen değer olup genellikle 10 mV'tur. Puls büyüklüğü de genelde 50 mV' dur. Sistem bu şartlar da çalıştırıldığında 200 Hz'lik puls frekansına karşılık gelmekte ve bu durumda 1 V' luk bir taramayı 0.5 s'de yapabilmektedir (Doğan-Topal ve Ozkan, 2011). Analiz

kesinliğinin artırılması için birden fazla taramanın ortalaması alınarak sinyal artırılabilir.



Şekil 2. 14. SWV' de uyarma sinyallerinin oluşumu (Dogan-Topal ve Ozkan, 2011' den modifiye edilmiştir)



Şekil 2. 15. Tersinir elektron transferi için kare dalga voltamogramlar: (A eğrisi) ileri akım; (B eğrisi) ters akım; (C eğrisi) net akım.

Şekil 2.15'te bir tepkime de alınan kare dalga voltamogramı gösterilmektedir. Kare pulsun ileri ve geri uygulamalarındaki iki noktaya ait akım değerlerinin farkları alınarak net akım hesaplanmaktadır. Fark akımların toplamını, akımlardan birinin değeri negatif olduğu için vermektedir. SW voltametresinin tayin edilebilme sınırları 10^{-7} ile 10^{-8} M olduğundan dolayı, süresinin daha kısa oluşu ve tayin sınırının düşük olması nedeniyle elektro analizde çok fazla kullanılan bir teknik olmuştur.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Materyal

Bu tez çalışmasında kullanılan cihaz ve malzemelerin özellikleri Çizelge 3.1 ve Şekil 3.1’de özetlenmiştir.

Çizelge 3. 1. Çalışmada kullanılan malzemeler

a) Elektrokimyasal analiz cihazı	(AUTOLAB, PGSTAT128N) (Şekil 3.1)
b) Elektrotlar	Çalışma elektrotu: KGE Karşılaştırma elektrotu: Ag/AgCl (3 M NaCl) (MF 1063; BAS); Yardımcı elektrot: Platin tel (MF 1032, BAS)
c) Deney hücresi	10 mL 3 bölmeli kapaklı standart cam Hücre (MR1208)
d) Karıştırma sistemi	Manyetik karıştırıcı (ARE heating magnetic stirrer) Magnet (Spinbar VMR micro)
e) pH metre	Termo scientific Orion 3 star pH metre
f) Duyarlı terazi	Precisa 320XB 220A
g) Otomatik makro ve mikro pipetler	(Çeşitli ölçülerde)
h) Çeşitli ölçülerde cam malzemeler (pres®)	Farklı hacimlerde tampon çözelti şişeleri, balonjoje, pipet, mezür, deney tüpleri, beher, erlen ve cam tüpler.



Şekil 3. 1. PGSTAT128N potansiyostat ve BASi üçlü hücre cihazı



Şekil 3. 2. UV-Vis 1900 Shimadzu Spektrometresi

3.1.2. Kullanılan kimyasal maddeler

Bu tez çalışmasında kullanılan reaktif ve kimyasalların satın alındıkları firma özellikleri Çizelge 3.2’de özetlenmiştir.

Çizelge 3. 2. Deneylerde harcanan kimyasal maddeler

Maddenin Adı	Üretici Firma Adı
Edoksaban Tosilat	Sigma- Aldrich
Sodyum Hidroksit	Merck
Borik Asit	Merck
Glasiyel Asetik Asit (%99-100)	Merc
Di sodyum monohidrojen fosfat	Merck
Sodyum klorür	Sigma
Nitrik asit (%65)	Sigma
Sodyum hidroksit	Sigma
Hidroklorik asit	sigma

3.1.3. Çözelti hazırlama

3.1.3.1. Stok çözelti hazırlama

Bu tez çalışmasında kullanılan 9.19×10^{-3} M Edoksaban tosilat stok çözeltisi dimetil sülfoksit (DMSO) içinde hazırlanmıştır. Çözeltiler kullanılmadıkları zaman buzdolabında saklanmıştır. Edoksaban çalışma çözeltileri stok çözeltiden uygun miktarlarda alınıp destek elektrolit çözeltisi ile seyreltme yapıldıktan sonra kullanıma hazır duruma getirilmişlerdir.

3.1.3.2. Destek çözeltilerin hazırlanması

Deneylerde destek elektrolit çözeltisi olarak, 0.04 M, pH 2.0 ile pH 12.0 aralığında Britton-Robinson (BR), 0.04 M, pH 2.0, 3.0 ve 7.4 fosfat (PBS) ve 0.04 M, pH 4.8 asetat (ABS) tampon çözeltileri kullanılmıştır. BR tamponu, 0.04 M H_3BO_3 , 0.04 M H_3PO_4 ve 0.04 M CH_3COOH çözeltilerinden, PBS tamponu, 0.04 M $Na_2HPO_4 \cdot 7H_2O$ çözeltisinden, ABS tamponu ise, 0.04 M CH_3COOH çözeltisinden hazırlanmıştır. Bütün çözeltiler 5 M NaOH veya 5 M HCl eklenerek istenen pH değerine ayarlanmıştır. Tampon çözeltileri hazırlandıktan sonra Pyrex® cam şişelerde ve buzdolabında saklanmıştır

3.1.3.3. Edoksaban tablet çözeltisinin hazırlanması

Bu yöntemin ilacın ticari formuna uygulanmasında eczanelerden temin edilen LIXIANA® 60 mg (Her bir tablet 60 mg edoksaban'a eşdeğer 80.820 mg Edoksaban tosilat içerir) tabletleri kullanılmıştır. LIXIANA® tableti havanda dövülerek toz haline getirildi, 0.0252 g tablet örneği hassas bir şekilde tartılıp DMSO' da çözüldü ve destek

elektrolit içeren hücreye optimum koşullar altında μL seviyesinde eklemeler yapılmıştır. Numune çözeltisinin doğrudan analiziyle, kalibrasyon grafiğiyle miktar tayini için ölçümler alındı. Yapılan her bir analiz ölçümü beş kez tekrar edilerek yapıldı.

3.1.3.4. İdrar numunelerinin hazırlanması

İdrar numuneleri gönüllü ve sağlıklı bir kişiden deneylerden hemen önce alınmıştır. 10 mL idrar numunesi deney tüpüne alınarak IKA MS 3 basic Vorteks tüp karıştırıcı ile 3000 rpm de 5 dakika karıştırıldı. İdrar numunelerinde Edoksaban etken maddesinin idrar numunelerinde analizi standart katma yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi. İlk önce 100 μL saf idrar numunesi 10 mL destek elektrolit çözeltisi ile seyreltilerek optimum koşullar altında voltamogramları kaydedilmiştir. Daha sonra idrar numunesi üzerine standart edoksaban etken maddesi ilave edilerek deneyler gerçekleştirilmiştir. Analitin anodik pik akımları ölçülerek geri kazanım hesaplamaları yapılmıştır. Her bir analiz üçer kez tekrar edilmiştir.

3.1.3.5. Spektroskopik analiz için çözeltilerin hazırlanması

Deneylerde $9.19 \times 10^{-3} \text{ M}$ lık Edoksaban stok çözeltisinden 2 μM ile 20 μM aralığında çözeltiler hazırlanmıştır. Edoksaban derişimine bağlı olarak absorbans spektrumları, UV-Vis 1900 Shimadzu Spektrometresi ile 250 nm ile 750 nm dalga boyu aralığında kaydedildi.

3.2. Voltametrik Teknik

Çalışma elektrotu, referans elektrot ve yardımcı elektrot kullanılarak elektrokimyasal ölçümler için üç elektrotlu yöntem kullanıldı. Bu çalışmada referans elektrot, gümüş/gümüş klorür (Ag/AgCl), karşıt elektrot olarak platin (Pt) ve çalışma elektrot olarak (KG) elektrotlar kullanıldı. PGSTAT128N, AUTOLAB elektrokimyasal ölçümlerinin alındığı (Şekil 3.1) (Nova 2.1.5) yazılımı ve özel olarak üretilmiş 10 ml elektrokimyasal test hücresinden (MR 1208) oluşan, ayrı bölme ve kapaktan oluşan cihazdır.

Elektrokimyasal analiz öncesinde KG elektrotu BR ($\text{pH } 9.0$) destek elektrolit çözelti ortamında +1.4 V gerilimde 60 sn bekletilmesiyle ile aktivasyonu yapıldı. Elektrokimyasal ölçümler aktive olan KG elektrot kullanılarak CV ve SWV ile gerçekleştirilmiştir.

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

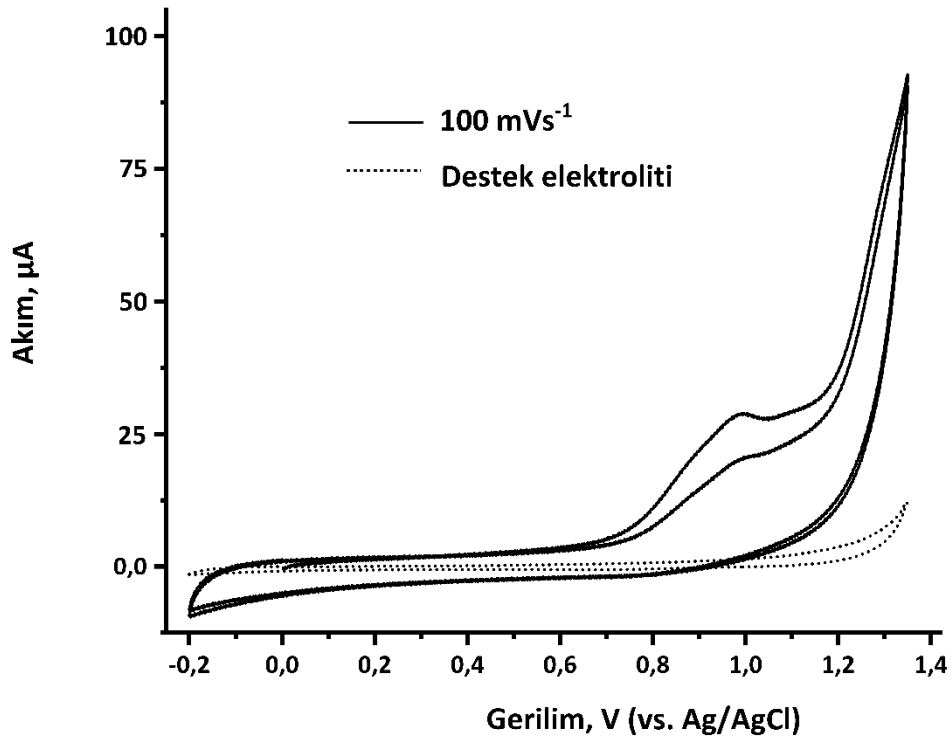
4.1. Edoksaban' ın Elektrokimyasal Özelliklerinin Araştırılması

KG elektrot kullanarak Edoksaban etken maddesinin pik morfolojisi ve gerilimi üzerindeki elektrokimyasal değişimlerin belirlenmesi ve yorumlanması için CV ve SWV teknikleri kullanılarak farklı pH ve destek elektrolit çözeltilerinde ölçümler alınmıştır.

4.1.1. Dönüşümlü voltametri

Bu tez çalışmasında KG elektrot ile 1.83×10^{-4} M Edoksaban'ın BR (pH 9.0) içerisinde (0.0 V)- (+1.4 V)- (0.0 V) gerilim aralığında, (100 mVs^{-1}) tarama hızında CV'leri kaydedilmiştir. CV tekniği ile anodik pik akım ve gerilimin, tarama hızının değişmesi koşuluyla piklerde meydana gelen değişimlerden ötürü adsorpsiyon, elektron aktarımı ve difüzyon gibi kimyasal reaksiyon olaylarının varlığı belirlenmeye çalışılmıştır.

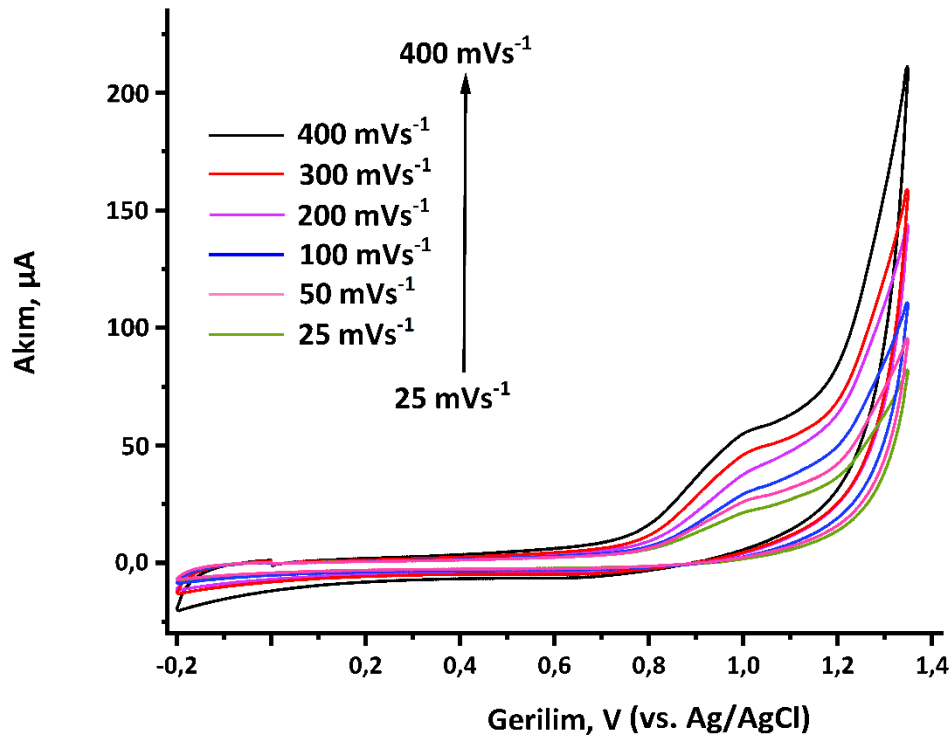
BR (pH 9.0) tamponu içinde Edoksaban'a ait iki döngülü voltamogramı görülmektedir (Şekil 4.1). Voltamogramlar incelendiğinde yaklaşık olarak +0.9717 V'ta yayvan olarak oluşmuş bir yükseltgenme dalgası gözlenmiştir. Döngü sayısı arttıkça anodik pik sinyal şiddetinde azalma ve pikin yayvanlaştığı görülmektedir.



Şekil 4. 1. 1.83×10^{-4} M Edoksaban'ın BR (pH 9.0) tamponunda iki döngülü voltamogramı

4.1.1.1. Gerilim tarama hızının etkisi

Edoksaban'ın elektrokimyasal özelliklerinin incelenmesi için (0.0 V) -(+1.4 V) - (0.0 V) potansiyel aralığında BR (pH 9.0) tamponu içinde 1.83×10^{-4} M Edoksaban çözeltisinin, farklı tarama hızlarında ($25\text{--}400 \text{ mVs}^{-1}$) CV'leri alınmış ve Şekil 4.2'de gösterilmiştir. Şekil 4.2 ve Çizelge 4.1 detaylı bir şekilde incelendiğinde tarama hızı arttıkça yükseltgenme pik geriliminin daha negatif değerlere doğru kaydığı gözlenmiştir.

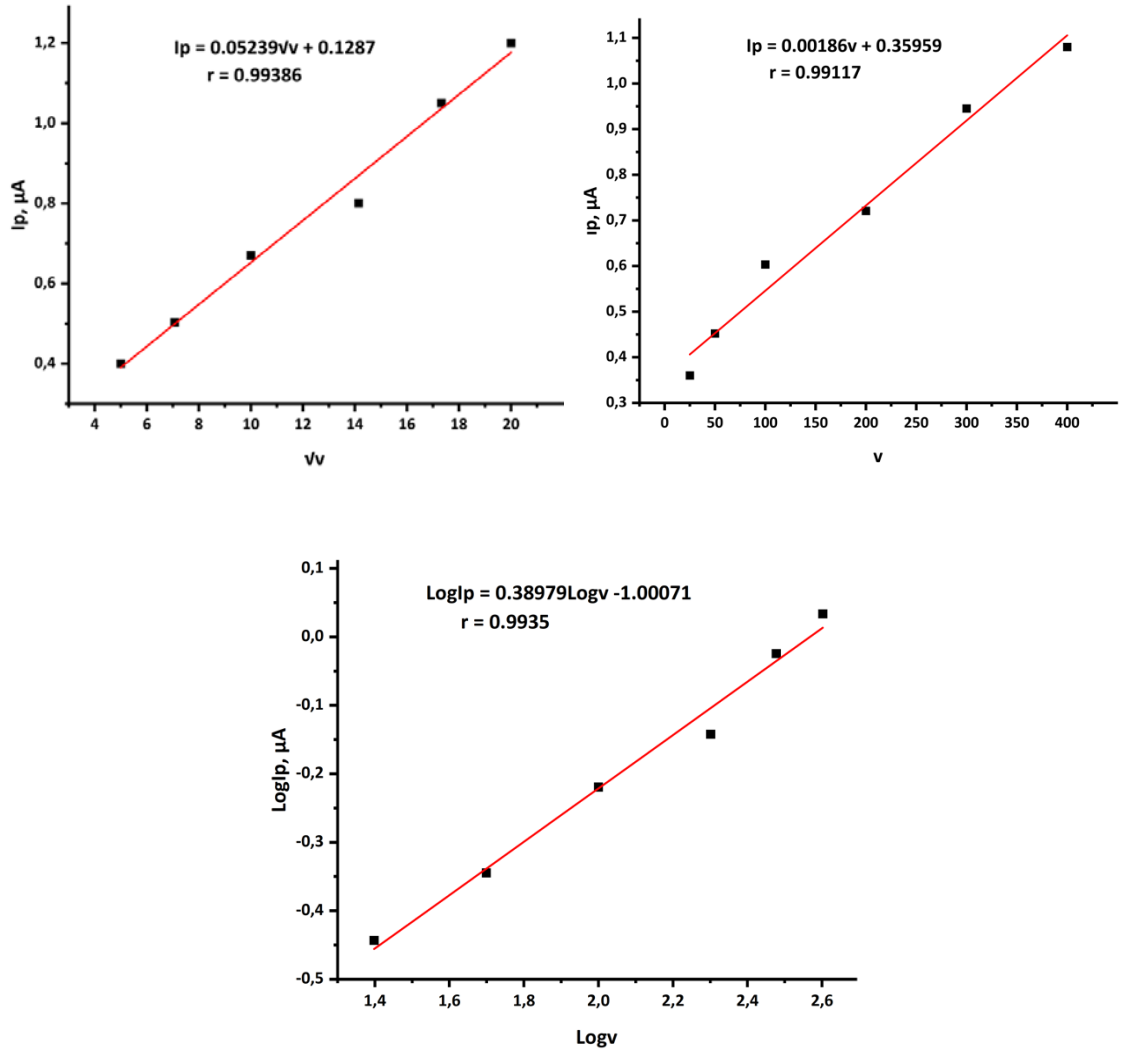


Şekil 4. 2. 1.83×10^{-4} M Edoksaban'ın BR (pH 9.0) ortamı ve farklı gerilim tarama hızlarında (25-400 mVs^{-1}) elde edilen CV voltamogramları

Çizelge 4. 1. Dönüşümlü voltammetri tekniği ile farklı gerilim tarama hızlarında elde edilen yükseltgenme pik akımı ve pik gerilim değerleri

V(mVs^{-1})	$I_p(\mu\text{A})$	$\sqrt{v}$ (mVs^{-1})	LogEp(mV)	Logv(mVs^{-1})	LogIp(μA)
25	0.36023	5	2.998	1.398	-0.44342
50	0.45205	7.071	3.004	1.699	-0.34481
100	0.60346	10	3.014	2	-0.21935
200	0.72078	14.142	3.021	2.301	-0.1422
300	0.94527	17.321	3.028	2.477	-0.02444
400	1.08018	20	3.035	2.602	0.0335

Çizelge 4.1. de verilen verilerin kullanılmasıyla ($\sqrt{v}/I_p$), (v/I_p) ve ($\log v/\log I_p$) grafikleri Şekil 4.3'de gösterilmiştir.



Şekil 4. 3. Farklı tarama hızlarında elde edilen tarama hızı/akım ($\sqrt{v}/I_p$), (v/I_p) ve ($\log v/\log I_p$) grafikleri

Çizelge 4. 2. 25-400 mV s^{-1} aralığındaki gerilim tarama ve pik akımı ilişkisinde elde edilen doğrusallık Denklemleri

$y=mx+n$	r
$I_p (\mu A) = 0.05239\sqrt{v} + 0.1287$	$r = 0,05239$
$I_p (\mu A) = 0.0020v + 0.39954$	$r = 0.99117$
$\log I_p = 0.3898 \log v - 0.95496$	$r = 0.95496$

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 Degrand, 1980).

Çizelge 4.2'deki veriler incelendiğinde; $I_p/\sqrt{v}$ arasındaki doğrusal değişim ve $\log I_p - \log v$ arasındaki bağıntının eğimi 0.5 yakın olması KG elektrot yüzeyinde meydana gelen sürecin difüzyon kontrolü bir davranış olabileceğini düşündürmektedir.

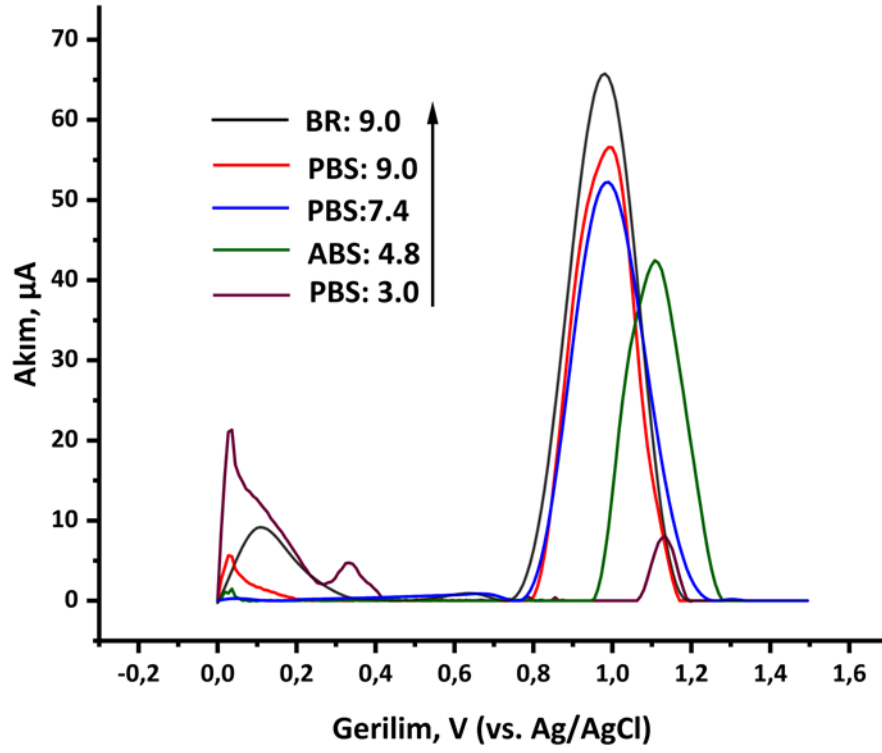
Diğer taraftan, Çizelge 4.1 ve Şekil 4.2'de gösterildiği gibi; 25-400 mV s⁻¹ arasında pik gerilimleri negatif bölgeye hafifçe kaymıştır. Bu olgu da tersinmez bir elektrokimyasal reaksiyonun karakteristik özelliğidir (Allen ve ark., 2000). Yükseltgenme pik gerilimi ile tarama hızı arasındaki ($E_p - \log v$) ilişkisi bu şekilde ifade edilebilir:

$$E_p(V) = 0,07045 \log v (\text{mV s}^{-1}) + 089354 (r = 0,99087).$$

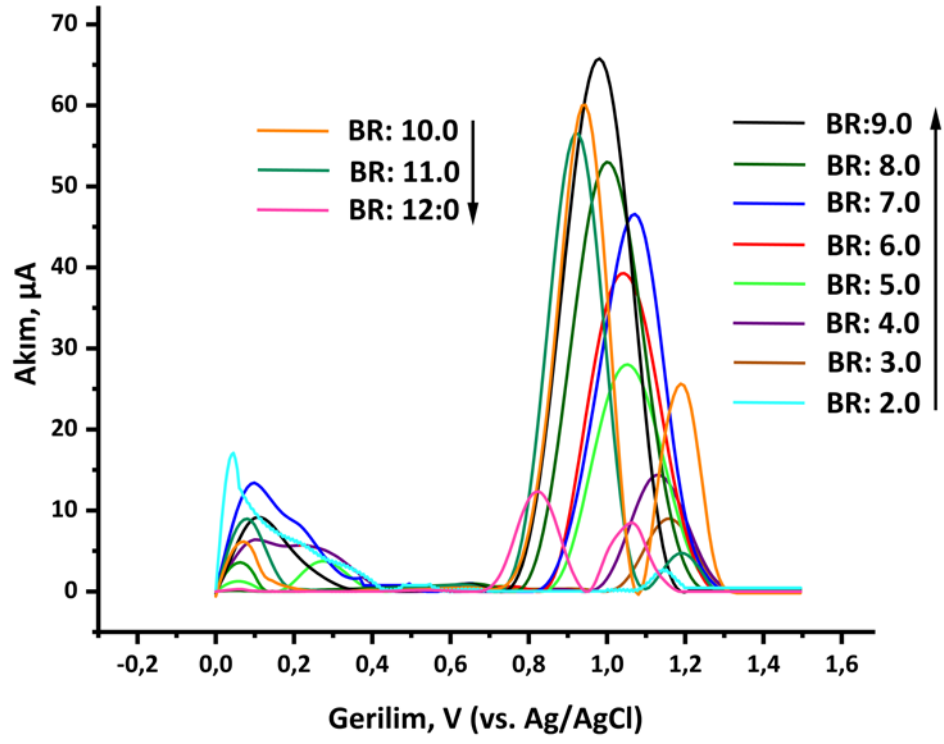
4.1.1.2. Destek elektroliti ve pH etkisi

Voltametik bir araştırmada, analit bileşiğinin elektrot yüzeyindeki elektrokimyasal davranışını açıklamak için kullanılacak destek elektrolitin bileşimi ve pH değerinin belirlenmesi oldukça önemlidir. Destek elektrolit çözeltisi ve pH'nin pik akımı ve pik gerilimi üzerindeki etkisi, SWV tekniği kullanılarak araştırıldı.

Bir bileşiğin pH değerinin belirlenmesinde en fazla kullanılan tampon çözeltiler genellikle BR tampon çözeltileridir. Elektrokimyasal çalışmalarda en fazla tercih edilen karma bir tampon sistemi olan bu çözeltilerin kullanılmasının en temel sebeplerinden biri de analizciye geniş bir çalışma aralığının sunmasından dolayıdır. Ayrıca; PBS ve ABS gibi tampon sistemleri de doğru çalışma aralıklarında yaygın olarak tercih edilen destek elektrolit ve tampon ortamlarıdır. Edoksaban'ın optimum pH'ın belirlenmesi için; PBS (pH 3.0, 7.4 ve 9.0), ABS (pH 4.8) ve BR (pH 9.0) tamponları içinde elde edilen SW voltametri eğrileri Şekil 4.4'te ve BR tamponu (pH 2.0-12.0) içinde elde edilen SW voltametri eğrileri Şekil 4.5'te gösterilmiştir.



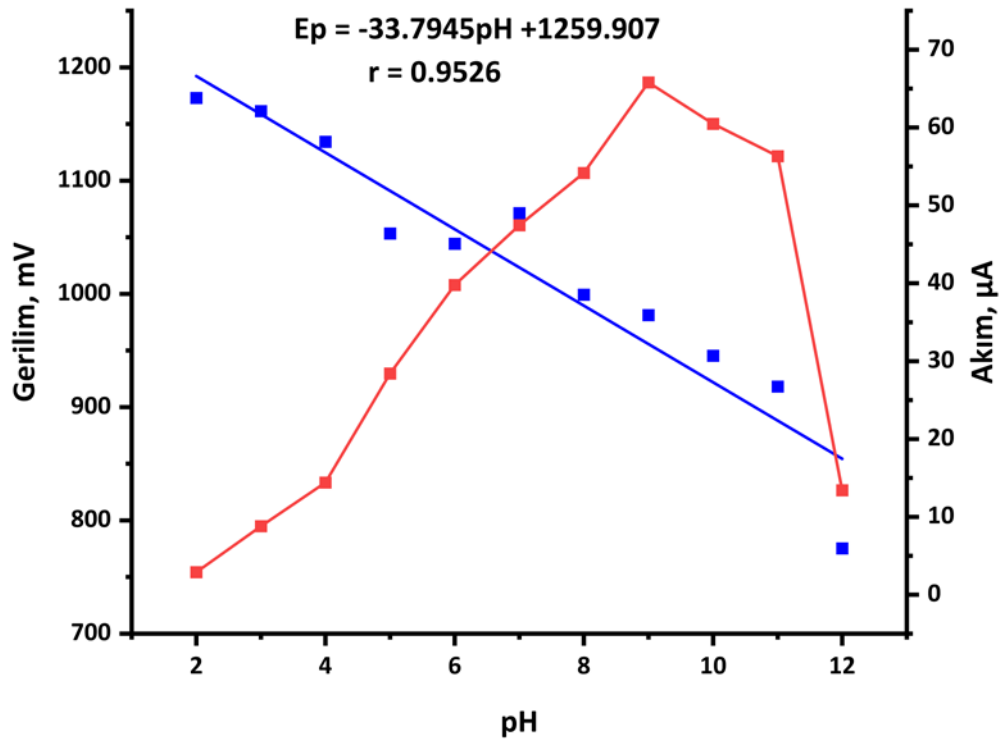
Şekil 4. 4. 3.67×10^{-5} Edoksaban'ın PBS (pH 3.0, 7.4 ve 9.0), ABS (pH 4.8) ve BR (9.0) tamponları içinde KG elektrot kullanarak elde edilen eğriler. SWV değişkenleri: frekans, 90 Hz; adım gerilimi, 9 mV; amplitüd, 60 mV.



Şekil 4. 5. 3.67×10^{-5} M Edoksaban'ın BR (pH 2.0-12.0) tamponu ortamında KG elektrot kullanarak elde edilen SW eğrileri. SWV değişkenleri: frekans, 90 Hz; adım gerilimi, 9 mV; amplitüd, 60 mV.

Çizelge 4. 3. Edoksaban voltamogramlarındaki pik gerilimi (E_p) ve pik akımı (I_p) üzerinde pH'nın etkisi. Edoksaban'ın derişimi, 3.67×10^{-5} M; destek elektroliti, BR tamponu; elektrot, KGE; yöntem, SWV

pH (BR)	E_p (mV)	I_p (μ A)
2	1173.0	2.895
3	1161.3	8.802
4	1134.3	14.412
5	1053.3	28.413
6	1044.3	39.792
7	1071.3	47.46
8	999.3	54.168
9	981.3	65.799
10	945.3	60.474
11	918.2	56.307
12	775.2	13.401



Şekil 4. 6. Edoksaban'ın pik gerilimi (E_p) ve pik akımı (i_p) üzerine pH etkisinin grafikleri

Şekil 4.4 ve Şekil 4.5 detaylı bir şekilde incelendiğinde, pH' nın artmasıyla anodik pik gerilimlerinde negatif değerlere kaymalar gözlenmiştir. Ayrıca $pH > 9$ olduğu

takdirde Edoksabana ait iki yükseltgenme piki gözlenmiştir. Bu gözlem, KG elektrot yüzeyinde Edoksaban'ın yükseltgenmesi sürecinde proton transferi katılımı söz konusudur. Aynı şekilde şekil 4.4 ve şekil 4.5 ayrıntılı olarak değerlendirildiğinde en düzgün ve simetrik voltamogramlar Br (pH 9.0) ortamında elde edilmiştir. Bununla beraber şekil 4.4'te sunulan eğrilerde yer alan farklı destek elektrolitlerin olduğu durumda da BR destek elektrolitin pH 9.0 değerinin analitik sinyalleri daha duyarlı ve düzgün oldukları açıkça görülmektedir. Bunun sonucu olarak bu tez çalışmasında optimum ortam BR (pH 9.0) kabul edilmiştir. Çizelge 4.5'te E_p/pH ilişkisi ve şekil 4.6 incelendiğinde iki farklı eğim bölgesi görülmektedir. Bu iki eğimli bölge yaklaşık (pH 7.0) civarında kesişmektedir. Bu kesişim bölgesi Edoksaban'ın pK_a değerine karşılık geldiği söylenebilir. Bu eğim bölgesi literatür bilgisi (pK_a : 7.37) (Ferro vd, 2020) ve (pK_a : 6.33) (ChemAxon) değerleri ile uyumlu olduğu görülmektedir. Çalışılan ortamlarda KG elektrot üzerinde gerçekleşen elektrokimyasal süreçte asidik ortamda pH (2-6) elektron sayının yarısı kadar proton ve bazik ortamda pH (7-12) elektron sayısının proton sayısına eşit olarak katkı sunduğu değerlendirilmektedir.

Çizelge 4. 4. pH (2.0-6.0), pH (7.0-12.0) ve pH (2.0-12.0) arasında E_p/pH ilişkisi

$y = mx + n$	r
$E_p(mV) = -36.54pH(2-6) + 1259.4$	$r = 0.9539$
$E_p(mV) = -50.244pH(7-12) + 1425.8$	$r = 0.9436$
$E_p(mV) = -33.784pH(2-12) + 1259.9$	$r = 0.9527$

4.1.2. Kare dalga voltametrisinin sonuçları

Yukarda belirtilen bilgiler doğrultusunda çalışmanın bu aşamasında Edoksaban'ın analitik uygulaması için SW voltametri tekniği kullanılarak uygun bir elektroanalitik yöntem tasarlanacaktır.

4.1.2.1. Kare dalga değişkenlerinin etkisi

SWV değişkenleri ile en duyarlı ve simetrik voltamogramların oluşması için optimum cihaz parametrelerinin belirlenmesi amacıyla SW parametreleri (kare dalga frekansı, $f = 5-100$ Hz; adım gerilimi, $\Delta E_s = 1-10$ mV; amplitüd, $\Delta E_{sw} = 10-100$ mV) etkisi araştırılmıştır. Elektrokimyasal ölçümler 3.67×10^{-5} M Edoksaban içeren optimum

BR (pH 9.0) destek çözeltisinde gerçekleştirilmiştir. Her değişken için diğer iki değişkenin değerlerinin sabit kaldığı şartlarda voltamogramlar kaydedilmiştir.

Frekans ve adım potansiyeli sabit tutulduğunda, amplitüd 60 mV değerine kadar sinyal şiddetlerinde artış gözlenirken bu değerden sonra pik sinyal değerinin düştüğü gözlemlenmiştir. Frekans ve amplitüd değerleri sabit tutulup, adım potansiyelinin değeri değiştirildiğinde 9 mV'a kadar pik şiddetinde bir artış olurken bu değerden sonra pikin yayvanlaştığı ve zemin çizgisinde belirgin bozulmalar meydana geldiği görülmüştür. Amplitüd ve adım potansiyeli sabit tutulup, frekans değeri değiştirildiğinde 90 Hz'e kadar pik sinyal şiddetinin yükseldiği ve bu değerden sonra pik şiddetinde azalma görülmüştür. Tüm sonuçlar değerlendirildiğinde en uygun SW parametreleri aşağıdaki gibi kabul edilmiştir; $f = 90$ Hz, $\Delta E_s = 9$ mV ve $\Delta E_{sw} = 60$ mV.

Edoksaban bileşiğinin elektrokimyasal analizi için en iyi voltametrik yöntem ile tayinine ilişkin optimum şartlar Çizelge 4.5'te verilmiştir.

Çizelge 4. 5. Edoksaban etken maddesinin analizi için geliştirilen voltametrik yöntemin optimum parametreleri

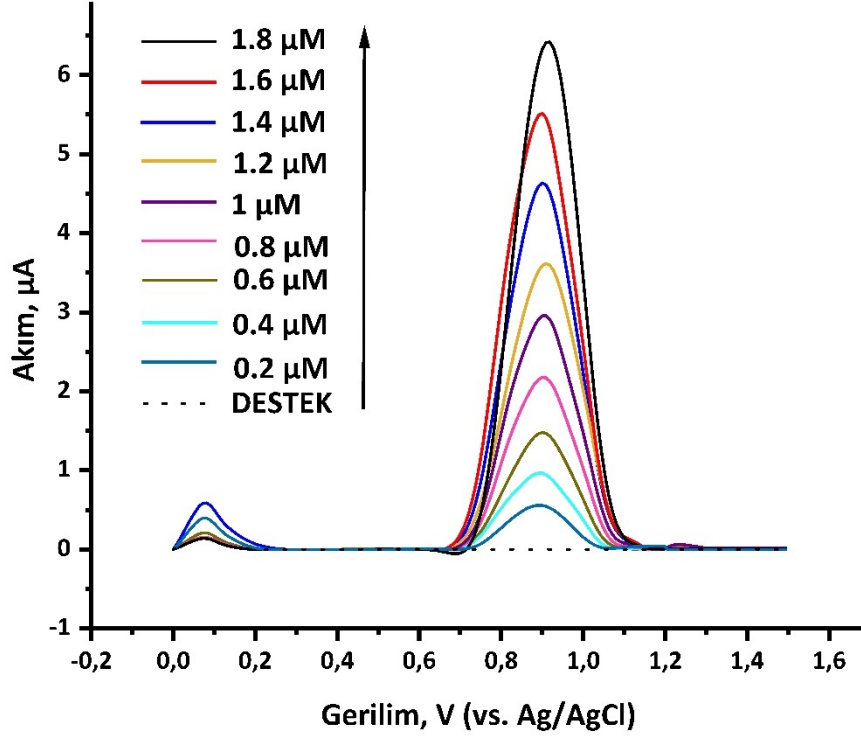
Yöntem	SWV
Elektrot	KGE
Destek Elektroliti	BR tampon (pH 9.0)
Kare Dalga Değişkenleri	
f	90 Hz
ΔE_s	9 mV
ΔE_{sw}	60 mV

4.1.3. Analitik performans özelliklerin incelenmesi

Bu tez çalışmasında, geliştirilen voltametrik tekniğin KG elektrot üzerinde analitik performans özellikleri çalışma aralığı, duyarlılık ve tekrarlanabilirlik için en uygun BR (pH 9.0) ortamında deneyler yapılmıştır.

KG elektrot kullanılarak standart Edoksaban maddesinden optimum koşullarda eklemeler yapılarak SW voltamogramları kaydedildi. Her başarılı Edoksaban eklemesinden sonra KG elektrot üzerinde +0.98 V civarındaki analitik sinyalin düzgün

bir şekilde arttığı gözlenmiştir (Şekil 4.7). Analitik sinyalin 0.2 μM ile 1.8 μM arasında doğrusal olarak değiştiği tespit edilmiştir



Şekil 4.7. Edoksaban'ın farklı derişimlerinin BR (pH 9.0) tamponu içerisinde kaydedilen SW voltamogramları. SW değişkenleri: frekans, 90 Hz; adım gerilimi, 9 mV; amplitüd, 60 mV. Kesikli çizgi, destek elektroliti.

Çizelge 4. 6. Analitik eğriler aracılığıyla oluşan gözlenebilirlik sınırı ve en düşük tayin sınırı değerleri.

Gözlenebilirlik sınırı (LOD)	En düşük tayin sınırı (LOQ)
$LOD = 3 \frac{S}{m}$	$LOQ = 10 \frac{S}{m}$
S; standart sapma	m; ilgili kalibrasyon denklemdeki eğim değeri

Çizelge 4.6' deki denklemlerden, LOD ile LOQ değerleri sırasıyla 0.073 μM (0.133 $\mu\text{g mL}^{-1}$) ve 0.243 μM (0.443 $\mu\text{g mL}^{-1}$) olarak hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlardan görüldüğü üzere KG elektrot üzerinde geliştirilen voltametrik tekniğin iyi bir analitik doğrusallık ve duyarlılığa sahip olduğu söylenebilir.

Bu tez çalışmasında geliştirilmiş olan voltametrik yöntemin tekrar edilebilirliğini bulmak amacıyla, KG elektrot yüzeyinde BR (pH 9.0) ortamında 1×10^{-6} M Edoksaban çözeltisi, en ideal deney koşullarında hazırlanarak ve aynı gün içinde bu çözeltilerin 9 defa SW voltamogramları alınarak kaydedilmiştir. Gün içi kesinlik olarak, bu voltamogramların oksidasyon pik akımı ve gerilimlerin değerleri okunup bulunan sonuçlar değerlendirilmiştir. Bu sonuçlara göre oksidasyon pik akımı ve gerilim için % BSS değerleri sırasıyla %4.12 ve %1,58 olarak hesaplanmıştır.

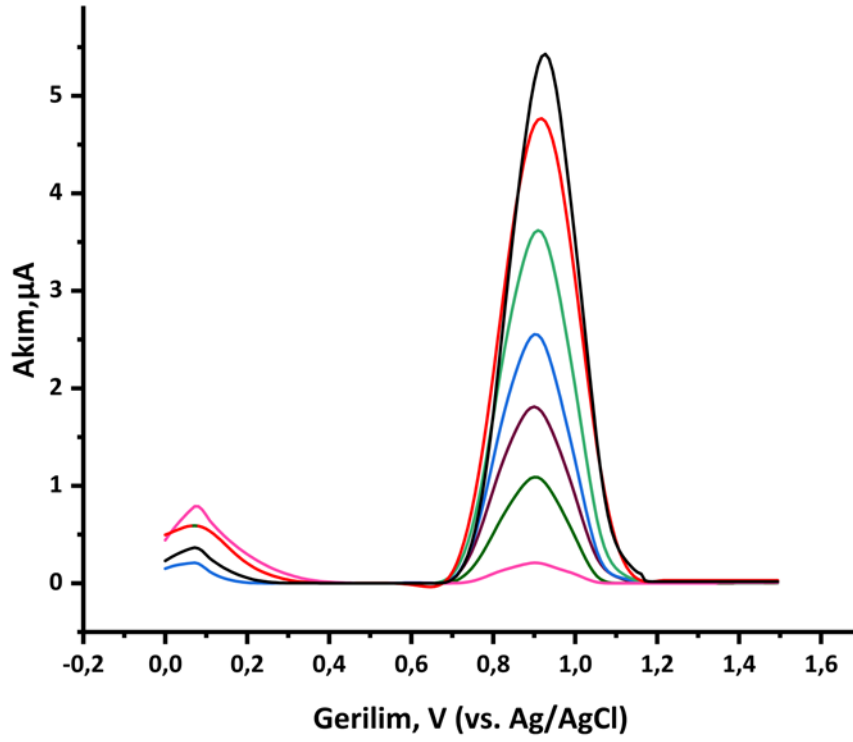
4.2. Gerçek Örnek Analizleri

Edoksaban için geliştirilen yöntemin doğruluğunu ve geçerliliğini test etmek için ticari ilaç formlarına ve idrar numunelerine uygulanmıştır.

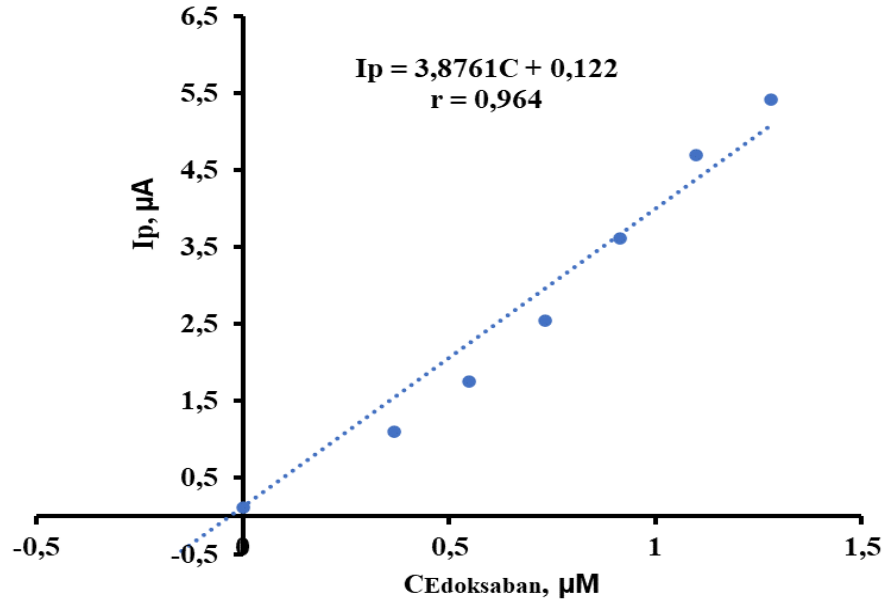
4.2.1. Tablet Analizi

Ticari ilaç şekline yöntemin uygulamasında eczanelerden temin edilen LIXIANA® 60 mg (Her bir tablet 60 mg Edoksabana eşdeğer 80.820 mg Edoksaban tosilat içerir) alınmıştır. Bölüm 3.1.3.3'de belirtildiği gibi tablet DMSO da çözülerek, belirlenen koşullar altında çözeltilerin SW voltamogramları kaydedilmiştir.

Geliştirilen tekniğin uygulanabilirliği, kesinlik, doğruluk ve geri kazanım çalışmalarıyla kontrol edilmiştir. Ardışık eklemeler yapılarak pik akımlarının ölçülmesi, aynı çözelti üzerine uygulanarak Standart Edoksaban çözeltisinden doğrusallık sınırını geçmeyecek şekilde yapılmış olup, her bir eklemekten sonra tekrar kayıt altına alınmıştır (Şekil 4.8). Bu tez çalışmasında geliştirilen voltametrik tekniğin tablet sonuçları Çizelge 4.7 'de verilmiştir. %94.25 ile %106.5 aralığındaki geri kazanım sonuçları ile KG elektrot üzerinde geliştirilen voltametrik yöntemin bilimsel anlamda doğru olduğu söylenebilir.



Şekil 4.8. (0 μM), (0.367 μM), (0.549 μM), (0.732 μM), (0.915 μM), (1.098 μM), (1.281 μM) ilave edilen standart Edoksaban çözeltilerinin (destek çözeltilerindeki son derişim) BR (pH 9.0) içerisinde tablet numunelerinin kare dalga voltamogramları. Kare dalga parametreleri şekil 4.7’de verilmiştir.



Şekil 4. 9. LIXIANA® tabletin BR (pH 9.0) ortamında kaydedilen SW eğrileri, (1) tablet çözeltisi, (2) (0.367 μM) (3) (0.549 μM) (4) (0.732 μM) (5) (0.915 μM) (6) (1.098 μM) (7) (1.281 μM) standart eklemeler sonrası derişim.

Çizelge 4. 7. Edoksaban içeren LIXIANA® 60 mg film kaplı tabletlerde SWV analiz sonuçları

İlave edilen	Bulunan (μM) ^{a,b}	Geri Kazanım (%) $\pm$ % BSS
0	0.031	± 4.21
0.549	0.616	106.50 ± 3.97
0.915	0893	94.25 ± 3.86

^aSon çözeltideki derişim

^bSonuçlar, beş analizin ortalamasıdır

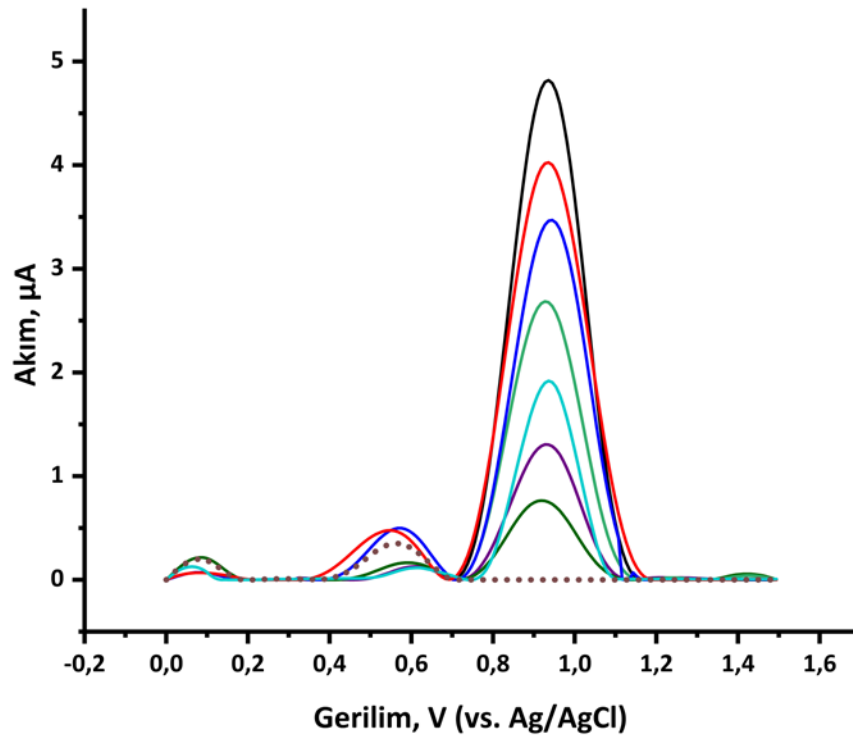
4.2.2. İdrar numunelerinin analizi

Edoksaban'ın miktar tayini için tek kullanımlık KG elektrot kullanılarak geliştirilen voltametrik yöntemin analitik çalışma aralığı, duyarlılığı ve tekrar edilebilirliğinin iyi olması göz önünde bulundurularak önerilen yöntemin idrar numunelerindeki uygulanabilirliği araştırılmıştır. Bölüm 3.1.3.4'te anlatıldığı gibi hazırlanan ve Edoksaban'ın ilavesi yapılmayan idrar numunelerinde voltamogramlar BR (pH 9.0) ortamından kaydedilmiştir. Bu tez çalışmasının optimum koşullarında KG elektrot üzerinde Edoksaban'ın analitik gerilim penceresinde idrarda bulunma ihtimali olan maddelere (ürik asit, dopamin, askorbik asit vb.) ait ve girişim yapabilecek herhangi bir analitik sinyale rastlanılmamıştır. Şekil 4.10'de idrar numunelerine ait SW voltamogramları görülmektedir. KG elektrot üzerinde yaklaşık +0.98 V civarında beliren pik idrar numunelerine ilave edilen standart Edoksaban miktarı ile düzgün bir şekilde arttığı tespit edilmiştir. Çizelge 4.8'de verilen sonuçların idrar numunelerinde Edoksaban'ın başarılı bir şekilde analiz edilebileceğini göstermiştir. Edoksaban'ın idrar içinde farklı derişimlerinin BR tamponu (pH 9.0) içerisinde kaydedilen $ip/C_{\text{Edoksaban}}$ kalibrasyon eğrisi Şekil 4. 10'de gösterilmiştir.

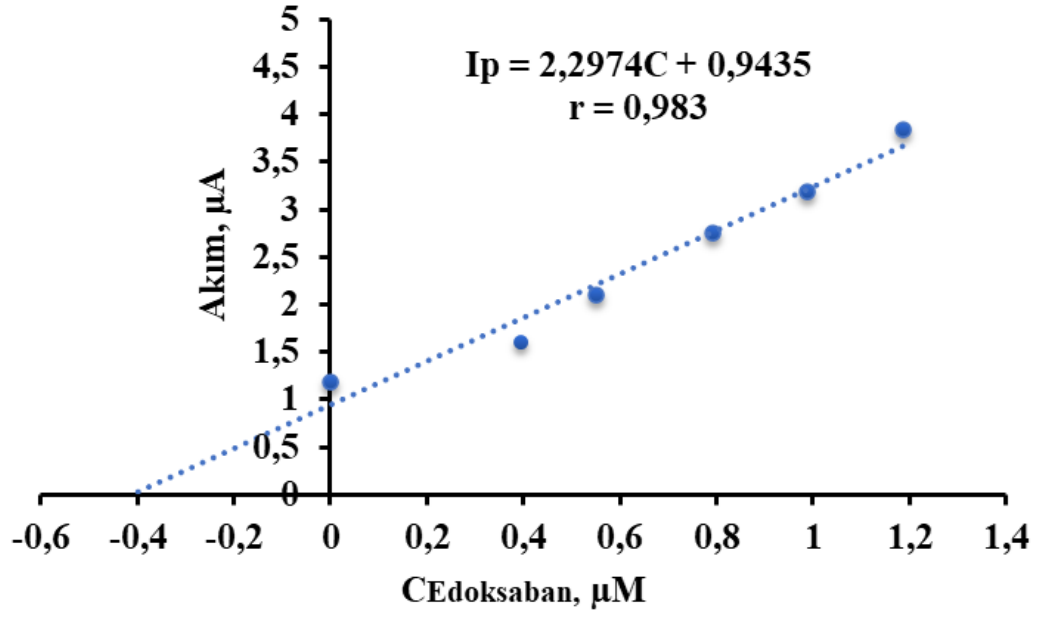
Çizelge 4. 8. İdrar numunelerinde geri kazanım çalışması

İlave edilen	Bulunan (μM) ^{a,b}	Geri Kazanım ^b (%) $\pm$ %BSS
0	0.411	± 3.87
0.396	0.827	105 ± 4.05
0.792	1.155	94 ± 3.20

^ason çözeltideki derişim. ^bsonuçlar, beş analizin ortalamasıdır.



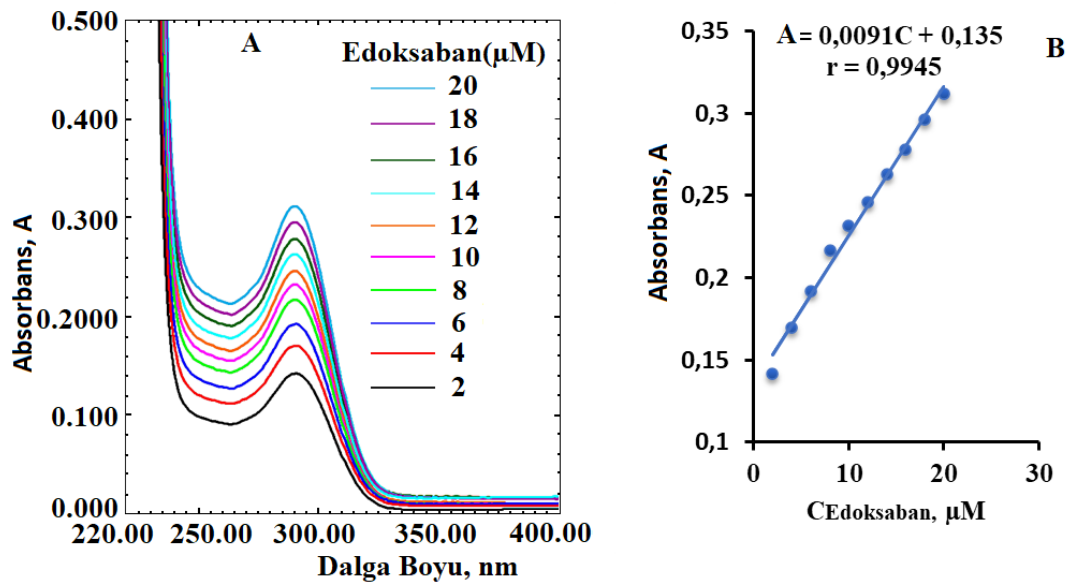
Şekil 4.11. Edoksaban (0.2 μM -0.6 μM) çözeltilerinin BR (pH 9.0) tampon içerisinde idrar numunelerinin kare dalga voltamogramları. Kare dalga parametreleri şekil 4.7’de verilmiştir.



Şekil 4. 12. Edoksaban'ın idrar içinde farklı derişimlerinin BR tamponu (pH 9.0) içerisinde kaydedilen $i_p/C_{\text{Edoksaban}}$ kalibrasyon eğrisi

4.3. Edoksaban'ın UV-Vis Spektrometresi ile İncelenmesi

Bölüm 3.1.3.5'te anlatılan yol izlenerek hazırlanan Edoksaban çözeltileri 220-400 nm dalga boyu aralığında spektrumları alınmıştır (Şekil 4.13 A). Edoksaban 'ın 290 nm dalga boyunda maksimum absorbans piki verdiği görülmektedir. Bu dalga boyunda Edoksaban 2 µM ile 20 µM derişim aralığında derişim ile analitik sinyal arasında doğrusal bir ilişki olduğu görülmektedir (Şekil 4.13B). 290 nm dalga boyunda okunan absorbans değerleri ile derişim sonuçları çizelge 4.9'da verilmiştir. Bu tez çalışmasında kullanılan UV/vis tekniği LIXIANA® 60 mg tablet numunelerine uygulanmıştır. Standart katma yöntemi kullanılarak 290 nm dalga boyundaki maksimum absorbans pikleri kullanılarak %95,25 ile %104,10 aralığındaki geri kazanım ile tablet analizleri gerçekleştirilmiştir.



Şekil 4. 13. (A) 2- 20 µM Edoksaban spektrumları (B) 2-20 µM $C_{\text{Edoksaban}}$ (µM) absorbans grafiği

Çizelge 4. 9. Edoksaban derişimlerine karşılık gelen absorbans değerleri

Derişim (µM)	Absorbans (A)
2	0,142
4	0,17
6	0,192
8	0,217
10	0,232
12	0,246
14	0,263
16	0,278
18	0,296
20	0,312

Çizelge 4. 10. Voltametri ile UV-Vis arasındaki miktar tayininin karşılaştırılması

	LOD	LOQ
Voltametri	0.133 µg/mL	0.443 µg/mL
UV-Vis	0.659 µg/mL	2.197 µg/mL

Çizelge 4.10. ayrıntılı şekilde incelendiğinde voltametrik yöntemin spektroskopik yöntemle göre daha duyarlı olduğu geliştirdiğimiz yöntem ile belirlenmiştir.

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Edoksaban'ın farklı matriks ortamlarında analizi için kaynakçada önerilen farklı analitik teknikler bulunmaktadır. Bu teknikler Çizelge 2.4'te özetlendiği gibi çoğunluğun spektrometrik ve kromatografik yöntemler ile gerçekleştirildiği tespit edilmiştir. Ayrıca MWCNT'in kullanıldığı bir ISE sensörü ile bir potansiyometrik çalışma gerçekleştirildiği de görülmüştür (Ayish ve ark., 2022).

Edoksaban üzerinde yapılan elektrokimyasal çalışmaların eksikliğinden dolayı farklı elektrotlar denenerek yapılan çalışmalar sonucunda tek kullanımlık özellikte olan KG elektrot ile pozitif sonuçlar alınmıştır. KG elektrot ile belirlenen prosedür ile Edoksaban'ın elektrokimyasal özelliklerinde iyi bir elektrokatalitik etki göstermiştir. Bu amaçla ortamın pH ve destek elektrolit türünün belirlenmesi için fosfat tamponu (pH 3.0, 7.4 ve 9.0), asetat tamponu (pH 4.8) (Şekil 4.4), BR tamponu (pH 2.0-12.0) (Şekil 4.5) çözeltileri kullanılmıştır. Elde edilen veriler detaylı incelendiğinde BR (pH 9.0) ortamında en iyi veriler elde edilmiştir. Destek elektrolit çözeltisinin seçimi ile en iyi analitiksel SWV cihaz parametreleri belirlenmesi amacıyla adım potansiyeli, genlik ve frekans parametreleri çalışılmıştır. Yapılan ölçümler sonucunda optimum cihaz parametreleri ($f = 90$ Hz, $\Delta E_s = 9$ mV ve $\Delta E_{sw} = 60$ mV) bulunup voltamogramları kaydedildi. Edoksaban'ın $0.2 \mu\text{M}$ - $1.8 \mu\text{M}$ arasında doğrusal çalışma aralığı sunduğu gözlemlendi ve LOD ile LOQ değerleri sırasıyla sırasıyla $0.073 \mu\text{M}$ ($0.133 \mu\text{g mL}^{-1}$) ve $0.243 \mu\text{M}$ ($0.443 \mu\text{g mL}^{-1}$) olarak hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlardan görüldüğü üzere KG elektrot üzerinde geliştirilen voltametrik tekniğin iyi bir analitik doğrusallık ve duyarlılığa sahip olduğu tespit edilmiştir. Çizelge 4.10'da ayrıntılı şekilde incelendiğinde voltametrik yöntemin spektroskopik yöntemle oranla daha duyarlı, hassas ve seçici olduğu belirlenmiştir.

Çalışmanın devamında CV ile 25 - 400 mVs^{-1} tarama hızları arasında optimize edilmiş cihaz parametreleri ile BR tamponu (pH 9.0) ortamında CV voltamogramları, kinetik olarak araştırılmıştır (Şekil 4.2 ve Şekil 4.3). Bu araştırmalarda $i_p/\sqrt{v}$, i_p/v ve $\log i_p / \log v$ ile ilgili veriler incelenmiştir. Tersinmez bir yükseltgenme dalgası, Edoksaban'ın KG elektrot yüzeyinde $+0.97$ V yakın yayvan bir pik verdiği (Şekil 4.1), 25 - 400 mV/s^{-1} tarama hızı aralığında oluşan bu dalganın pozitif kaymış olduğu, oluşan yükseltgenme pikinin E_p ile $\log v$ arasındaki ilişkiden, difüzyon kontrolü olduğu anlaşılmıştır.

Edoksaban'ın tayin için geliştirilen tek kullanımlık elektrottun alt tayin sınırının literatürde yer alan çalışmalara oranla daha düşük olduğu tespit edildi. Uygulanan yöntemin doğruluğunu belirlemek amacıyla, idrar ve tabletlerde geri kazanım çalışmaları yapıldı. Ayrıca yine bu tez çalışmasında Edoksaban'ın tablet numunelerinde analizi için kullanılan UV/Vis tekniği ile voltametrik yöntemin sonuçlarının uyumlu olduğu bulunmuştur. Tekrarlı bilirliliğin günler arası ve gün içi elde edilen sonuçlara göre yükseltgenme pik akımı ve gerilimi için BSS değerleri sırasıyla %4.12 ve %1.58 olduğu tespit edildi. Bu nedenle geliştirilen yöntemin kesinliğinin iyi olduğu görüldü. Bu çalışmada geliştirilen SW yönteminin bazı üstünlüklerinden (duyarlı, hızlı, ekonomik olması, ayırma işlemi gibi zaman alıcı çalışmalara gerek duyulmaması ve eser miktarda numune ile çalışılabilmesi) dolayı literatürde yer alan kromatografik yöntemlere alternatif olabileceği şeklinde değerlendirilebilir.

KAYNAKLAR

- Adams, R. N., 1969. Anodic oxidation pathways of aromatic hydrocarbons and amines. *Accounts of Chemical Research*, 2(6):175-180.
- Alkan, C., Aras, L., Gündüz, G., 2004. Synthesis and characterization of 1, 4-diazophenylenebridged Cu-phthalocyanine polymer. *e-Polymers*, 4(1).
- Allen, J., Bard, A. J., Faulkner, L. R., 2000. Chapter 1. Introduction and Overview of Electrode Processes, *Electrochemical Methods: Fundamentals and Applications*.
- Ariizumi, S., Naito, T., Hoshikawa, K., Akutsu, S., Saotome, M., Maekawa, Y., Kawakami, J., 2020. Simple LC-MS/MS method using core-shell ODS microparticles for the simultaneous quantitation of edoxaban and its major metabolites in human plasma. *Journal of Chromatography B*, 1146, 122121.
- Asıl dağ, M., 2006. Laktik Asitin Fizikokimyasal Özelliklerinin Belirlenmesi (Doctoral dissertation, Yüksek Lisans Tezi, *Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*).
- Aslan, M., 2019. Okzaliptatinin elektrokimyasal özellikleri ve miktar tayini (Master's thesis, *Batman Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*).
- Ayish, N. S., Marzouk, H. M., El-Zeany, B. A., Fayed, A. S. 2022. A Novel Nanoparticles-Based Electrochemical Sensing Platform for Sensitive Detection of Oral Anticoagulant; Edoxaban in Human Plasma. *Electroanalysis*.
- Barek, J., Cvačka, J., Muck, A., Quaiserova, V., Zima, J., 2001. Electrochemical methods for monitoring of environmental carcinogens. *Fresenius' journal of analytical chemistry*, 369(7): 556-562.
- Bond, A. M., Mahon, P. J., Schiewe, J., Vicente-Beckett, V., 1997. An inexpensive and renewable pencil electrode for use in field-based stripping voltammetry. *Analytica Chimica Acta*, 345(1-3): 67-74.

- Carona, A., Bicker, J., Silva, R., Silva, A., Santana, I., Sales, F., Fortuna, A., 2021. HPLC method for the determination of antiepileptic drugs in human saliva and its application in therapeutic drug monitoring. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 197: 113961.
- ChemAxon, *Guide to citing Internet sources* [online], Poole, Batman University, <https://go.drugbank.com/drugs/DB09075> [Ziyaret Tarihi: 5 Haziran 2022].
- Choudhary, N., Li, C., Moore, J., Nagaiah, N., Zhai, L., Jung, Y., Thomas, J., 2017. Asymmetric supercapacitor electrodes and devices. *Advanced Materials*, 29(21): 1605336.
- Cox, J. A., Gadd, S. E., Das, B. K., 1988. Modification of glassy carbon with a stable film containing iridium oxide and palladium. *Journal of electroanalytical chemistry and interfacial electrochemistry*, 256(1): 199-205.
- Czae, M. Z., Wang, J., 1999. Pushing the detectability of voltammetry: how low can we go?. *Talanta*, 50(5): 921-928.
- Demircigil, B. T., 2010. İkili ilaç etkin madde karışımlarının elektrokimyasal olarak incelenmesi. (Doktora tezi, *Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*).
- Dogan-Topal, B., Ozkan, S. A. 2011. Electrochemical determination of anticancer drug fulvestrant at dsDNA modified pencil graphite electrode. *Electrochimica acta*, 56(12): 4433-4438.
- Eker, A., 2010. Modifiye grafit ve bir metal tuzu ile katkılanan pvc'nin elektriksel, ısı ve fiziksel özelliklerinin incelenmesi (Master's thesis, *Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*).
- Eren, Ş, H., 2018 Yeni Nesil Antitrombotik İlaç Zehirlenmeleri Kapatoks

- Fagan, D. T., Hu, I. F., Kuwana, T., 1985. Vacuum heat-treatment for activation of glassy carbon electrodes. *Analytical chemistry*, 57(14): 2759-2763.
- Ferro, C. J., Solkhon, F., Jalal, Z., Al-Hamid, A. M., Jones, A. M., 2020. Relevance of physicochemical properties and functional pharmacology data to predict the clinical safety profile of direct oral anticoagulants. *Pharmacology research and perspectives*, 8(3): e00603.
- Gouveia, F., Bicker, J., Santos, J., Rocha, M., Alves, G., Falcão, A., Fortuna, A., 2020. Development, validation and application of a new HPLC-DAD method for simultaneous quantification of apixaban, dabigatran, edoxaban and rivaroxaban in human plasma. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 181: 113109.
- Henden, E., Gökçel, H. İ., Ertas, F. N. 2001. Eser Analiz Yaz Okulu. *Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Analitik Kimya Anabilim dalı*, 151-160.
- Hershenhart, E., McCreery, R. L., Knight, R. D., 1984. In situ cleaning and activation of solid electrode surfaces by pulsed laser light. *Analytical chemistry*, 56(12): 2256-2257
- Khan, Z. U., Kausar, A., Ullah, H., 2016. A review on composite papers of graphene oxide, carbon nanotube, polymer/GO, and polymer/CNT: Processing strategies, properties, and relevance. *Polymer-Plastics Technology and Engineering*, 55(6): 559-581.
- Kır, B., 2017. Yalın Ve Modifiye Edilmiş Elektrotlar Kullanarak Bakır (II) İyonunun Elektrokimyasal Davranışının İncelenmesi (Doctoral dissertation, Yüksek Lisans Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü).
- Lagoutte-Renosi, J., Le Poupon, J., Girard, A., Montange, D., Davani, S., 2018. A simple and fast HPLC-MS/MS method for simultaneous determination of direct oral anticoagulants apixaban, dabigatran, rivaroxaban in human plasma. *Journal of Chromatography B*, 1100: 43-49.

- 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.
- Oliveira Rocha, M., Bordignon Primieri, G., Ribeiro Wingert, N., Arguello Da Silva, J., Steppe, M., 2022. Development and validation of capillary zone electrophoresis and high-performance liquid chromatography methods for the determination of oral anticoagulant edoxaban in pharmaceutical tablets. *Electrophoresis*.
- Özkan, S. A., Erk, N., Uslu, B., Yılmaz, N., Biryol, İ., 2000. Study on electrooxidation of cefadroxil monohydrate and its determination by differential pulse voltammetry. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 23(2-3): 263-273.
- Reddy, P. S., Jagarlapudi, V. S. K., Sekaran, C. B., 2016. Determination of edoxaban in bulk and in tablet dosage form by stability indicating high-performance liquid chromatography. *Pharmaceutical Sciences*, 22(1): 35-41.
- Reinke, R., Simon, J., 2002. The online removal of dissolved oxygen from aqueous solutions used in voltammetric techniques by the chromatomembrane method. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 374(7): 1256-1260.
- Rusling, J. F., 1984. Variations in electron-transfer rate at polished glassy carbon electrodes exposed to air. *Analytical Chemistry*, 56(3): 575-578.
- Salhi, O., Ez-Zine, T., Oularbi, L., El Rhazi, M., 2022. Electrochemical Sensing of Nitrite Ions Using Modified Electrode by Poly 1, 8-Diaminonaphthalene/Functionalized Multi-Walled Carbon Nanotubes. *Frontiers in Chemistry*, 10.
- Selçuk Ş., 2015 *İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı*

- Shearera, C. M., Christenson, K., Mukherji, A., Papariello, G. J., 1972. Peak voltammetry at glassy carbon electrode of acetaminophen dosage forms. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 61(10): 1627-1630.
- Skoog, D. A., Holler, F. J., Crouch, S. R., 1998. *Enstrümantal Analiz İlkeleri, Bilim Yayıncılık*, 6.
- Skoog, D. A., West, D. M., Holler, F. J., Crouch, S. R., 2007. *Podstawy chemii analitycznej*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 365.
- Skoog, D., West, D., Holler, J., 1996. *Analitik Kimya*, 497s. Bilim Yayıncılık, Ankara
- Stutts, K. J., Kovach, P. M., Kuhr, W. G., Wightman, R. M., 1983. Enhanced electrochemical reversibility at heat-treated glassy carbon electrodes. *Analytical Chemistry*, 55(9): 1632-1634.
- Şahin, F., 2011. *Ege üniversitesi göğüs hastalıkları seminerleri*
- Taylor, R. J., Humffray, A. A., 1973. Electrochemical studies on glassy carbon electrodes: I. Electron transfer kinetics. *Journal of electroanalytical chemistry and interfacial electrochemistry*, 42(3): 347-354.
- Tural, H., Gökçel, H. İ., Ertaş, F. N., 2003. Enstrümental analiz I: elektroanalitik yöntemler. *Ege Üniversitesi*.
- Türe, M., 2009. Fenilefrin hidroklorürün elektrokimyasal özelliklerinin incelenmesi ve ticari ilaç formlarından miktarının belirlenmesi (Master's thesis, *Çanakkale On Sekiz Mart Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*).
- Wang, J., Hutchins, L. D., 1985. Activation of glassy carbon electrodes by alternating current electrochemical treatment. *Analytica Chimica Acta*, 167: 325-334.
- Wang, J., Schultze, J. W., 1996. *Analytical electrochemistry*. Angewandte Chemie-English Edition, 35(17): 1998-1998.

- Wang, J., 2000, *Analytical Electrochemistry*, 3rd ed, John Wiley & Sons, Inc, Hoboken, New Jersey, ISBN-0-471-28272-3.
- Yaacob, M. H., 2006. Stripping Voltammetric Methods for the Detemination of Aflatoxin Compounds (Doctoral dissertation, *Universiti Teknologi Malaysia*).
- Yamada, S., Sato, H., 1962. Some physical properties of glassy carbon. *Nature*, 193(4812), 261-262.
- Yıldız, A., Genç, Ö., & Bektaş, S., 1997. Enstrümental analiz yöntemleri, 2. baskı. *Haccetepe Üniversitesi Yayınları A-64*, 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.
- Younis, S. E., El-Nahass, S. A., Elkhatib, M. A., Soliman, S. A., Youssef, R. M., 2020. Gradient HPLC-DAD method for quantification of novel oral anticoagulant “Edoxaban” in plasma: Its selective determination in presence of sixteen co-administered drugs. *Journal of Chromatography B*, 1160: 122386.
- Zhao, Y., Couchman, L., Kipper, K., Arya, R., Patel, J. P., 2020. A UHPLC-MS/MS method to simultaneously quantify apixaban, edoxaban and rivaroxaban in human plasma and breast milk: For emerging lactation studies. *Journal of Chromatography B*, 1144: 122095.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Abdulkadir KILIÇ
Uyruğu : T.C.
EĞİTİM

Derece	Adı, İlçe, İl	Bitirme Yılı
Üniversite:	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi	2012
Yüksek Lisans:	Batman Üniversitesi	Devam Ediyor

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görevi
2017	Birey Dershanesi / Batman	Kimya Öğretmeni
2017	Nerfix / Batman	Kimyager
2018	Saadet Uçar Anadolu lisesi / Batman	Kimya Öğretmeni
2019	Batman Özel Boğaziçi Anadolu Lisesi	Kimya Öğretmeni
2020	Petrol Anadolu Lisesi / Batman	Kimya Öğretmeni
2020	Fatih Anadolu Lisesi / Batman	Kimya Öğretmeni
2021	Özel Batman Şah Anadolu Lisesi/ Batman	Kimya Öğretmeni
2021	Abdulhamit Han Anadolu lisesi Batman	Kimya Öğretmeni
2022	Selahaddin Eyyübi Anadolu Lisesi	Kimya Öğretmeni

YABANCI DİLLER

İngilizce