



**T.C.
BATMAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

**STEROİD-OLMAYAN ANTİİNFLAMATUVAR İLAÇ GRUBUNDA YER
ALAN ETOFENAMAT'IN KURŞUN KALEM ELEKTROT KULLANILARAK
ELEKTROKİMYASAL ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ VE MİKTAR
TAYİNİ**

**Aysel YURDEM
YÜKSEK LİSANS**

**Haziran-2023
BATMAN
Her Hakkı Saklıdır**

TEZ KABUL VE ONAYI

Aysel YURDEM tarafından hazırlanan “**STERÖİD-OLMAYAN ANTİİNFLAMATUVAR İLAÇ GRUBUNDA YER ALAN ETOFENAMAT’IN KURŞUN KALEM ELEKTROT KULLANILARAK ELEKTROKİMYASAL ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ VE MİKTAR TAYİNİ**” adlı tez çalışması .../.../... tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği / oy çokluğu ile Batman Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü KİMYA Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

İmza

Başkan/Danışman

Prof. Dr. Abdulkadir LEVENT

.....

Üye

Doç. Dr. Ertuğrul KESKİN

.....

Üye

Dr. Öğr. Üyesi Yalçın ALTUNKAYNAK

.....

Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Prof. Dr. Osman PAKMA
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

Bu tez çalışması **BATMAN ÜNİVERSİTESİ-BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ BİRİMİ** tarafından **BTÜBAP-2023-YL-01** nolu proje ile desteklenmiştir.

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

Aysel YURDEM

Tarih:

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

STEROİD-OLMAYAN ANTİİNFLAMATUVAR İLAÇ GRUBUNDA YER ALAN ETOFENAMAT'IN KURŞUN KALEM ELEKTROT KULLANILARAK ELEKTROKİMYASAL ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ VE MİKTAR TAYİNİ

Aysel YURDEM

Batman Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Abdulkadir LEVENT

2023, 54 Sayfa

Jüri

Prof. Dr. Abdulkadir LEVENT

Doç. Dr. Ertuğrul KESKİN

Dr. Öğr. Üyesi Yalçın ALTUNKAYNAK

Steroid-olmayan antiinflatuvar ilaç grubunda yer alan Etofenamat etken maddesinin PBS (pH: 3.0) ortamında kurşun kalem elektrot kullanılarak dönüşümlü ve kare dalga yöntemleri ile elektrokimyasal özellikleri bu tez kapsamında araştırıldı. Etofenamat etken maddeli ilacın dönüşümlü voltametri ile alınan ölçümlerinde Ia (13.330 μ A ve 0.471 V) akım ve gerilimde tersinir, IIa (26.880 μ A ve 1.023 V) akım ve gerilimde tersinmez bir pik verdiği gözlemlendi. Daha sonra karakterize edilen cihaz parametreleriyle PBS (pH: 3.0) ortamında 0.034 μ M ile 0.306 μ M arasında doğrusal bir çalışma aralığı vermekte olup LOD değeri 0.0011 μ M (0.406 μ g L⁻¹) olarak hesaplandı. Elde edilen sonuçlardan kurşun kalem elektrot üzerinde geliştirilen voltametrik tekniğin iyi bir analitik doğrusalılık ve duyarlılığa sahip olduğu söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Etofenamat, kurşun kalem elektrot, steroid-olmayan antiinflatuvar ilaç, voltametri

ABSTRACT

MASTER'S THESIS

INVESTIGATION AND QUANTIFICATION OF ELECTROCHEMICAL CHARACTERISTICS OF ETOFANAMATE, A NON-STEROIDAL ANTIINFLAMMATORY DRUG, USING PENCIL GRAPHITE ELECTRODES

Aysel YURDEM

**BATMAN UNIVERSITY GRADUATE SCHOOL
DEPARTMENT OF CHEMISTRY**

Advisor: Prof. Dr. Abdulkadir LEVENT

2023, 54 Pages

Jüri

Prof. Dr. Abdulkadir LEVENT

Assoc. Prof. Dr. Ertuğrul KESKİN

Asst. Prof. Dr. Yalçın ALTUNKAYNAK

The electrochemical characteristics of Etofenamate active ingredient, a member of non-steroidal anti-inflammatory drug Group, were investigated as part of this thesis study with differential pulse and square-wave methods in a PBS (pH: 3.0) medium using pencil graphite electrodes. In the differential pulse voltammetry measurements for the drug containing the etofenamate active ingredient, a reversible peak was observed in Ia (13.330 μA and 0.471 V) current and voltage and an irreversible peak was observed in IIa (26.880 μA and 1.023 V) current and voltage. Then, with the characterized device parameters, a linear working range between 0.034 μM and 0.306 μM was obtained in the PBS (pH: 3.0) medium and LOD value was calculated as 0.0011 μM (0.406 $\mu\text{g L}^{-1}$). It can be concluded from the results that the voltammetric technique developed using pencil graphite electrodes has good analytical linearity and sensitivity.

Keywords: Etofenamate, non-steroidal anti-inflammatory drugs, pencil graphite electrodes, voltammetry

ÖNSÖZ

Yüksek Lisans tez çalışmamda sadece tezin hazırlanmasında değil her konuda desteğini esirgemeyen, bilgi ve deneyimleriyle beni yönlendiren, disiplin, azim ve bilimsel çalışma merakını örnek aldığım tez danışmanım Prof. Dr. Abdulkadir LEVENT' e sonsuz teşekkür ederim.

Tez çalışmamda bilgilerini ve görüşlerini esirgemeyen, sorduğum her soruya anlayış ve sabırla cevap bulabildiğim, laboratuvarında deney çalışmalarının her aşamasında yardımcı olan Doktora Öğrencisi Mehmet ASLAN' a ve Yüksek Lisans Öğrencisi Abdulkadir KILIÇ' a çok teşekkür ederim.

Hayatımın her anında yanımda olan destekleyen aileme sonsuz teşekkür ederim.

Aysel YURDEM
BATMAN-2023

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
ÖNSÖZ	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Elektrokimya	2
1.2. Polarografi	4
1.3. Dönüşümlü voltametri	5
1.4. Puls voltametrik teknikler	8
1.4.1. Normal puls voltametrisi	8
1.4.2. Diferansiyel puls voltametrisi	9
1.4.3. Kare dalga voltametrisi	10
1.5. Sıyırma voltametrisi	12
1.5.1. Anodik sıyırma voltametrisi	13
1.5.2. Adsorptif sıyırma voltametrisi	14
1.5.3. Katodik sıyırma voltametrisi	14
1.6. Elektrokimyasal sistemler	15
1.7. Voltametrizde kullanılan çalışma elektrotları	19
1.7.1. Kurşun kalem elektrot	21
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI.....	23
2.1. Steroid-olmayan antiinflamatuvar ilaçlar	23
2.2. Etofenamat	24

2.3. Etofenamat üzerinde yapılan bilimsel çalışmalar.....	25
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	29
3.1. Materyal	29
3.1.1. Deneysel çalışmalarda kullanılan malzemeler	29
3.1.3. Kullanılan kimyasal maddeler.....	30
3.2. Çözeltilerin hazırlanması.....	30
3.2.1. Stok çözeltilerin hazırlanması	30
3.2.2. Destek elektroliti çözeltilerinin hazırlanması.....	31
3.3. Elektrokimyasal ölçümler	31
3.3.1. Voltametrik yöntem.....	31
3.4. Gerçek numunelerin analize hazırlanması	31
4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA	33
4.1. Etofenamat'ın kurşun kalem elektrot üzerindeki elektrokimyasal davranışın incelenmesi.....	33
4.1.1. Dönüşümlü voltametri.....	33
4.1.2. Destek elektroliti ve pH etkisi	39
4.1.3. Biriktirme/sıyırma koşullarının etkisi	42
4.1.4. Kare-dalga değişkenlerinin etkisi.....	43
4.1.5. Analitik çalışma koşulları.....	44
4.1.6. Gerçek numune analizleri.....	45
4.1.6.1. İdrar numuneleri	46
4.1.6.2. Flakon çözeltileri	47
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	49
KAYNAKLAR.....	50
ÖZGEÇMİŞ	54

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

A

Amper

mA

Miliamper

μA

Mikroamper

Dk

Dakika

V

Volt

M

Molar

mM

Milimolar

μM

Mikromolar

mV

Milivolt

mL

Mililitre

mg

Miligram

μg

Mikrogram

s

Saniye

m	Eğim
I	Akım
I_p	Pik akımı
I_{pa}	Anodik pik akımı
I_{pc}	Katodik pik akımı
E	Gerilim
E_p	Pik gerilimi
E_{pa}	Anodik pik gerilimi
E_{pc}	Katodik pik gerilimi
V	Gerilim tarama hızı
ΔE_s	Gerilim Adımı
ΔE_{KD}	Puls Amplitüdü
H	Hertz

Kısaltmalar

ASV	Anodik sıyırma voltametrisi
BSS	Bağıl standart sapma
ÇE	Çalışma elektrot
DV	Dönüşümlü voltametri
DMSO	Dimetilsülfoksit
DMF	Dimetilformamid
DNA	Deoksiribonükleik asit
ETO	Etofenamat
HPLC	Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
KD	Kare dalga
KDV	Kare dalga voltametrisi
KSV	Katodik sıyırma voltametrisi
NMR	Nükleer manyetik rezonans
NSAİİ	Steroid-olmayan antiinflamatuar ilaçlar
PBS	Fosfat tamponu
RE	Referans elektrot
YE	Yardımcı elektrot

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. 1. Elektroanalitik tekniklerin sınıflandırılması (Atay, 2022)' den modifiye edilmiştir.	4
Şekil 1. 2. Bir dönüşümlü voltametrik deneyde potansiyel -zaman uyarı sinyali (Özer, 2019)	5
Şekil 1. 3. Redoks işlemi için tipik döngüsel voltamogram (Atay, 2022)'den modifiye edilmiştir.....	6
Şekil 1. 4. Tersinir ve tersinmez durumlarda oluşan voltamogramlar (Kır, 2017)' den modifiye edilmiştir.	7
Şekil 1. 5. Uygulanan potansiyel sonrası faradayik ve kapasitif akımın zamana karşı değişimi	8
Şekil 1. 6. Normal puls voltametrisi için uyarma sinyali (Wang, 2006).....	9
Şekil 1. 7. Diferansiyel puls voltametrisi için uyarma sinyali (Wang, 2006)	10
Şekil 1. 8. Kare dalga şekli (E_{KD} genliği, basamak yüksekliği ΔE , kare dalganın periyodu T , gecikme süresi T_d ve akım ölçüm süreleri 1 ve 2'yi gösteren kare dalga dalga şekli) (Wang, 2006).....	11
Şekil 1. 9. Tersinir elektron transferi için kare dalga voltamogramları (eğri A) ileri akım, (eğri B) geri akım; (C eğrisi) net akım (Wang, 2006)	12
Şekil 1. 10. Anodik sıyırma voltametrisi: ortaya çıkan voltamogram (altta) ile birlikte potansiyel-zaman dalga biçimi (üstte) (Wang, 2006)	13
Şekil 1. 11. Adsorptif sıyırma voltametrisi (uygun bir şelat ajanı (L) varlığında bir metal iyonunun (M^{n+}) adsorpsiyonlu sıyırma ölçümlerinde biriktirme ve sıyırma adımları) (Wang, 2006).....	14
Şekil 1. 12. Voltametrik hücre (ÇE— çalışma elektrodu, RE— referans elektrodu, YE — yardımcı elektrot.) (Wang, 2006).....	15
Şekil 1. 13. Tamamlanmış bir hücre standı (Aslan, 2019).....	16
Şekil 1. 14. Üç elektrotlu bir potansiyostatın şematik diyagramı (Bard, 2001)'den modifiye edilmiştir.....	18
Şekil 1. 15. Voltametrik analizlerde kullanılan çalışma elektrotları (Kılıç,2022)'den modifiye edilmiştir.....	20
Şekil 1. 16. Tipik bir disk elektrodun yapısı (Wang, 2006).....	21
Şekil 1. 17. KKE şematik gösterimi (Wang, 2006)	22

Şekil 2. 1. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların sınıflandırılması	24
Şekil 2. 2. Fenamik asit türevi ilaçların sınıflandırılması	24
Şekil 2. 3. ETO bileşiğinin kimyasal yapısı (https://go.drugbank.com/drugs/DB08984).	25
Şekil 2. 4. ETO'nun genel özellikleri (https://go.drugbank.com/drugs/DB08984)	25
 Şekil 3. 1. PGSTAT128N potansiyostat ve BASi üçlü cihazı (Aslan, 2019)	30
 Şekil 4. 1. 1.355×10^{-3} M ETO'nun PBS (pH: 3.0) tamponunda dört döngülü voltamogramı..	34
Şekil 4. 2. 1.355×10^{-3} M ETO' nun PBS (pH: 3.0) ortamı ve farklı gerilim tarama hızlarında (25-600 mVs ⁻¹) elde edilen DV voltamogramları	35
Şekil 4. 3. I ₁ 'e ait ($\sqrt{v}/I_p$), (v/I_p), ($\log v/\log I_p$) ve ($E_p/\log v$) grafikleri.....	36
Şekil 4. 4. II _a 'ye ait ($\sqrt{v}/I_p$), (v/I_p), ($\log v/\log I_p$) ve ($E_p/\log v$) grafikleri.....	38
Şekil 4. 5. 10 µM ETO PBS (pH: 2.0, 3.0 ve 7.4), ABS (pH: 4.8) ve BR (pH:3.0) tamponları içinde KKE kullanarak elde edilen eğriler. KDV değişkenleri: frekans, 40 Hz; adım gerilimi, 8 mV; amplitüd, 60 mV biriktirme süresi, 60 s; biriktirme gerilimi, -0.3 V.....	39
Şekil 4. 6. 10 µM ETO'nun BR (pH: 2.0-12.0) tamponu ortamında KKE kullanarak elde edilen KDV eğrileri. KDV değişkenleri: frekans, 40 Hz; adım gerilimi, 8 mV; amplitüd, 60 mV biriktirme süresi, 60 s; biriktirme gerilimi, -0.3 V.	40
Şekil 4. 7. ETO'nun pik gerilimi (E _p) ve pik akımı (I _p) üzerine pH etkisinin grafikleri	41
Şekil 4. 8. 6.78×10^{-7} M derişimdeki ETO için PBS (pH: 3.0, 5 mM) içerisinde biriktirme süresinin etkisi. KD değişkenleri: frekans, 40 Hz; adım gerilimi, 8 mV; amplitüd, 60 mV....	42
Şekil 4. 9. 6.78×10^{-7} M derişimdeki ETO için PBS (pH: 3.0, 5 mM) içerisinde gerilimin etkisi. KD değişkenleri: frekans, 40 Hz; adım gerilimi, 8 mV; amplitüd,60 mV.	43
Şekil 4. 10. ETO'nun farklı derişimlerinin PBS (pH: 3.0) tamponu içerisinde kaydedilen KD voltamogramları. KD değişkenleri: frekans, 40 Hz; adım gerilimi, 8 mV; amplitüd, 60 mV; biriktirme süresi, 60s; biriktirme gerilimi -0.3 V. Kesikli çizgi, destek elektroliti.....	45
Şekil 4. 11. (0.05-0.30 µM) ETO derişimindeki çözeltilerin PBS (pH: 3.0) içerisinde idrar da geri kazanım çalışması. KD değişkenleri: frekans, 40 Hz; adım gerilimi, 8 mV; amplitüd, 60 mV; biriktirme süresi, 60s; biriktirme gerilimi -0.3 V.....	46
Şekil 4. 12. Flakon örneğinin PBS tamponu (pH: 3.0) ortamında kaydedilen akım eğrileri. KD değişkenleri: frekans, 40 Hz; adım gerilimi, 8 mV; amplitüd, 60 mV; biriktirme süresi, 60s; biriktirme gerilimi -0.3 V.	47

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1. 1. Randles-Sevcik Eşitliği.....	6
Çizelge 3. 1. Kullanılan malzemeler	29
Çizelge 3. 2. Deneylerde kullanılan kimyasal maddeler.....	30
Çizelge 4. 1. ETO etken maddesinin $I_{a'e}$ ait gerilim tarama hızının voltogramlarda ki pik akımı ve pik üzerindeki etkisi. ETO 1.355×10^{-3} M derişimde; Teknik, DV, Destek elektroliti; PBS tamponu (pH: 3.0), elektrot; KKE.....	35
Çizelge 4. 2. ETO etken maddesinin, I_{Ia} 'ye ait gerilim tarama hızının voltogramlarda ki pik akımı ve pik üzerindeki etkisi. ETO 1.355×10^{-3} M derişimde; Teknik, DV, Destek elektroliti; PBS tamponu (pH: 3.0), elektrot; KKE.....	37
Çizelge 4. 3. ETO voltamogramlarındaki pik gerilimi ve pik akımı üzerinde pH'nın etkisi. ETO'nun derişimi, 10 μ M; destek elektroliti, BR tamponu; elektrot, KKE; yöntem, KDV ...	40
Çizelge 4. 4. ETO etken maddesinin analizi için geliştirilen voltametrik yöntemin optimum parametreleri.....	44
Çizelge 4. 5. Standart katma yöntemi kullanılarak idrar numunelerinde ETO'nun analiz bulguları	46
Çizelge 4. 6. Standart katma yöntemi kullanılarak ETO ampul (1g/2mL etofenamat)'de ETO'nun analiz bulguları.....	48

1. GİRİŞ

Kimya sözcüğünün kökeninin Eski Mısır'ın adı olan ve “kara toprak” anlamına gelen “khem” ya da “khame” kelimelerinden almaktadır. Kimya, bilimsel yöntemlerle çalışan, uygulamalı bir bilim dalıdır. Kimya biliminin amacı, daha yararlı, kullanışlı, ekonomik vb. özellikte ve ihtiyaca yönelik maddeler üretmek, var olan maddelerin zararlarını ortaya koymak, bu konuda çözüm önerileri geliştirmektir. Avrupa’da modern kimya, 17. yüzyılda Robert Boyle ve 18. Yüzyılda Antoine Lavoisier’in çalışmalarıyla başladığından dolayı bu iki bilim insanına “modern kimyanın kurucuları” denir. Bilimsel bilgi birikiminin artması ve bu bilginin uygulaması olan teknolojinin yaşamımızda ki kullanım alanlarının genişlemesi nedeniyle kimya bilimi birçok alt disipline (dala) ayrılmıştır. Bu disiplinler analitik kimya, organik kimya, biyokimya, anorganik (inorganik) kimya, polimer kimyası ve fizikokimya şeklindedir (Skoog,2013).

Analitik kimya; çeşitli analiz yöntemlerini kullanarak maddenin yapısı ve bileşimi hakkında bilgi edinerek maddenin tanınması, başka bir ifadeyle analitik kimya, maddenin ne içerdiğini ve bunu ne kadar içerdiğini belirleyen bilimdir dalıdır. Analitik yöntemler genellikle elektrokimyasal, spektroskopik, kromatografik ve termal analiz şeklinde sınıflandırılmaktadır (Skoog, 2013).

Günümüzde elektrokimyasal yöntemler indirgenme-yükseltgenme(redoks) titrasyonları, voltametri, kulometri, potansiyometri, piller, kimyasal tepkimelerin hız ve denge sabitleri, eser miktarda madde analizleri gibi pek çok alanda kullanılmaktadır (Wang, 2006).

Elektrokimyasal yöntemlerden biri olan voltametrizde kullanılan elektrotlar ile yüksek duyarlılık, elektroaktif türlere karşı selektiflik, geniş bir doğrusal aralık, taşınabilir ve düşük maliyetli enstrümantasyon, türleme yeteneği ve olağandışı ortamların tahlillerine olanak sağlamaktadır. Özellikle, karbon fiber mikroelettrotlarda hızlı taramalı (500-1000-V/s) arka plan çıkarımlı dönüşümlü voltametri, insan beynindeki nörotransmitterlerin (dopamin veya serotonin gibi) in vivo izlenmesi için kullanımının giderek arttığı görülmektedir. Bu tür in vivo dönüşümlü voltametrik deneylerin iyi zamansal ve kimyasal çözünürlükleri, beynin kimyasının daha iyi anlaşılmasını sağlar (Kılıç ve ark., 1997).

İnsan vücudu hayati fonksiyonlarını gerçekleştirmek için elektrokimyasal enerji sistemi kullanmaktadır. Biyolojik tepkimeler ile elektrokimyasal tepkimeler arasındaki benzerliğe ek olarak metabolizma ve elektrot mekanizmaları da benzer ilkelere sahip olduğundan, elektroanalitik yöntemler ilaç etken maddelerin hem kantitatif tayini hem de etki

mekanizmalarının nasıl yürüdüğü hakkında bilgi sağlamak amacıyla yaygın bir şekilde kullanılır (Kılıç ve ark., 1997).

Bu tez çalışmasında, elektrokimyasal tekniklerden biri olan voltametri tekniği ile Etofenamat (ETO) etken maddesinin elektrokimyasal özellikleri araştırılacaktır. Yapılan literatür araştırmasına göre, ETO'nun farklı ortamlarda analizi ile ilgili yapılan çoğu çalışma spektroskopik ve kromatografik yöntemler kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Yaptığımız en iyi literatür taramasına göre ETO'nun tayini ile ilgili voltametrik çalışma bulunmamaktadır.

Bu tez kapsamında ilk kez kullanılacak ve literatüre dahil edilecek olan, steroid-olmayan antiinflamatuvar ilaç grubunda yer alan ETO etken maddesinin kurşun kalem elektrot kullanılarak elektrokimyasal özellikleri ve miktar tayini için bir voltametri tekniği geliştirilerek tez üç aşamada gerçekleştirilecektir.

- ✚ Birinci aşamada ETO etken maddesinin elektrokimyasal davranışı kurşun kalem elektrot üzerinde farklı destek elektrolit çözeltileri içinde geniş bir pH aralığında detaylı bir şekilde incelenmesi,
- ✚ İkinci aşamada ETO' nun analizine ilişkin bir voltametri tekniği geliştirilerek ardından bu tekniğin optimum koşullarının saptanması,
- ✚ Üçüncü aşamada önceki aşamalardan elde edilen veriler ışığında ETO' nun farmasötik ve idrar numunelerinde analizine ilişkin yöntemin analitik validasyon çalışmalarının yapılması.

1.1. Elektrokimya

Elektrokimya bilimi, çözelti/elektrot ara yüzeyinde elektron transferi ile ilgilidir. 1800'de Alessandro Volta, volta pili olarak bilinen ilk pili icat etmesi ve sürdürülebilir bir elektrik akımı kaynağının keşfiyle, şimdi elektrokimya olarak bilinen bilim alanının hızlı gelişimi için sahne hazırlandı. 1835'te Michael Faraday anot, katot, elektrot, elektrolit ve iyon kavramlarını tanımlamasıyla; elektrokimyanın kesin bir tanımı yapılmış oldu (Zoski, 2006).

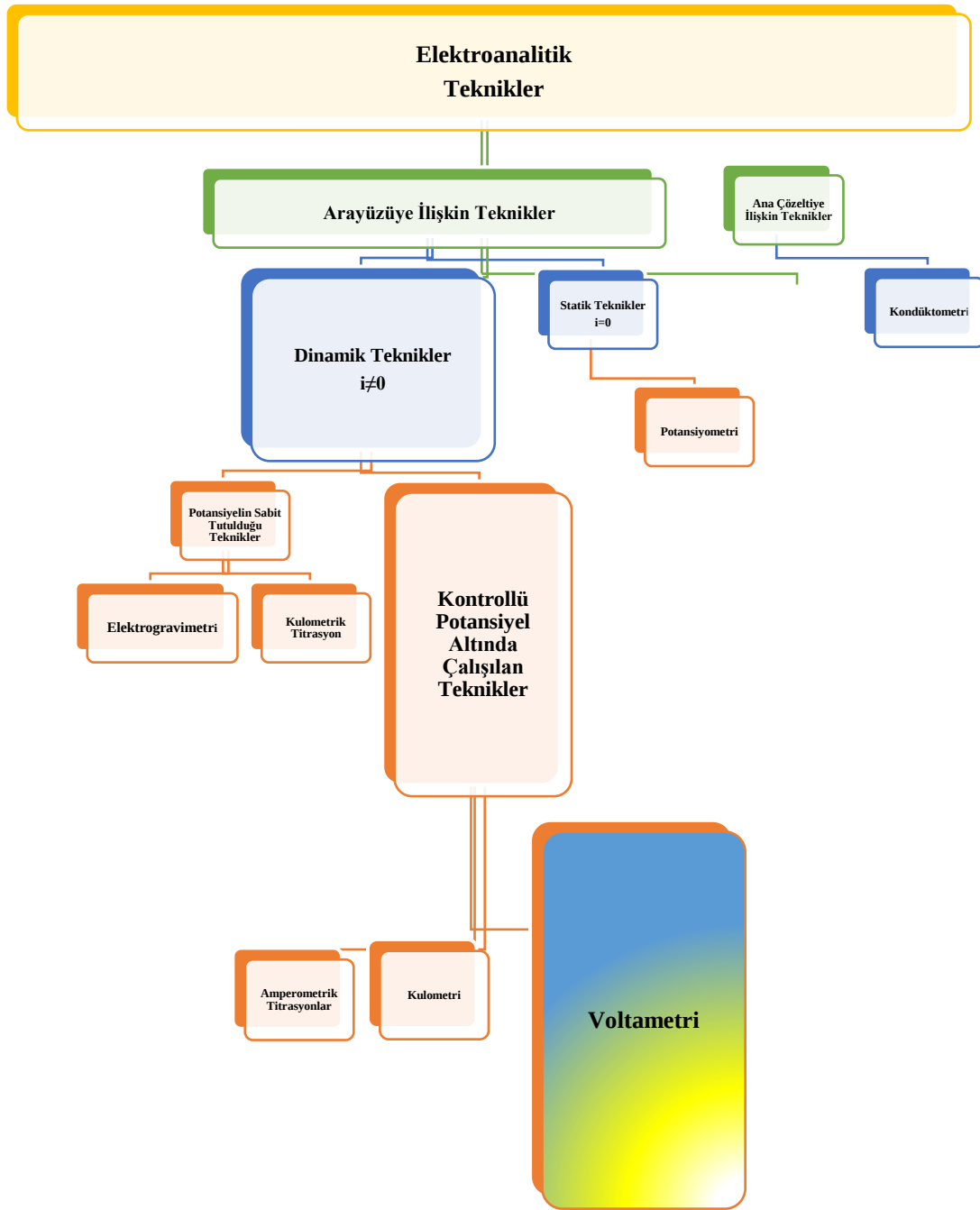
Elektroanalitik teknikler, elektrik ve kimya arasındaki etkileşimi, diğer bir deyişle yük, akım ya da potansiyel gibi elektriksel büyüklüklerin ölçümleri ve bunların kimyasal parametrelerle ilişkileriyle ilgilidir. Analitik amaçlar için elektriksel ölçümlerin bu şekilde kullanılması, biyomedikal analiz, endüstriyel kalite kontrol veya çevresel izleme dahil olmak üzere birçok uygulama alanı bulmuştur (Wang, 2006).

Homojen yığın çözeltileri içeren birçok kimyasal ölçümden farkı olarak, elektrokimyasal süreçler çözelti-elektrot ara yüzeyinde meydana gelir. Birçok elektroanalitik yöntem arasındaki ayrım, nicelme için kullanılan elektrik sinyalinin türünü yansıtır. Potansiyometrik ve potansiyostatik teknikler elektroanalitik ölçümlerin başlıca iki türüdür. Her iki teknikte elektrokimyasal hücreyi oluşturan en az iki elektrot (iletken) ve temas eden bir numune (elektrolit) çözeltisi olması gerekmektedir. Elektrot yüzeyi bu sebeple iyonik iletken ve elektronik iletken arasındaki bağlantı noktasıdır. İki elektrottan biri hedef analit (ler)e yanıt verir ve bu sebeple çalışma (gösterge, ölçüm,) elektrotu olarak adlandırılır. Karşılaştırma (referans) elektrot olarak adlandırılan ikincisi, sabit potansiyele sahiptir (şöyleki, çözeltinin özelliklerinden bağımsız). Elektrokimyasal hücreler elektrolitik (harici bir kaynaktan elektrik tükettiklerinde) veya galvanik (elektrik enerjisi üretmek için kullanılıyorsa) olarak sınıflandırılabilir (Wang, 2006).

Potansiyometrik teknikler, elektrokimyasal hücrelerin potansiyelleri, çekilen akım sıfırken ölçme esasına dayanır. Potansiyometri, en önemli nicel elektrokimyasal yöntemlerden biridir (Wang, 2006).

Kontrollü potansiyel (potansiyostatik) teknikler, elektrot-çözelti arayüzündeki yük transfer süreçlerinin incelenmesiyle ilgilenir ve dinamik (sıfır akım olmayan) durumlara dayanır. Burada, elektrot potansiyeli bir elektron aktarma tepkimesi türetmek için kullanılır ve oluşan akım ölçülür. Potansiyelin görevi, optik ölçümlerdeki dalga boyuna benzer. Bunun gibi kontrol edilebilir bir parametre, kimyasal türleri bir elektron kazanmaya ya da kaybetmeye (sırasıyla indirgeme veya oksidasyon) mecbur bırakan “elektron basıncı” olarak görülebilir. Buna göre, ortaya çıkan akım, elektronların çözelti-elektrot arayüzü boyunca hareket etme hızını yansıtır. Potansiyostatik yöntemle böylece elektroaktif olan, yani indirgenebilen veya oksitlenebilen herhangi bir kimyasal türü ölçebilir. Belirli bir bileşikteki fonksiyonel grubun reaktivitesi bilgisi, elektroaktivitesini öngörmek için kullanılabilir (Wang, 2006).

Elektroanalitik tekniklerin çeşitli sınıflandırılmaları mevcut olmakla birlikte en yaygın kullanılan sınıflandırma Şekil 1.1’de verilmiştir.



Şekil 1. 1. Elektroanalitik tekniklerin sınıflandırılması (Atay, 2022)' den modifiye edilmiştir.

1.2. Polarografi

Polarografi, voltametrik yöntemlerden biri olup 1922'de Çekoslovakyalı bilim insanı J. Heyrovsky tarafından geliştirildi ve elektroanalizin ilerlemesinde çok büyük bir etkisi oldu. (birçok takip eden gelişmeler yoluyla). Bu sayede Heyrovsky, 1959 Nobel Kimya Ödülü'ne layık görüldü. Polarografide çalışma elektrodu olarak damlayan civa elektrot kullanılır bu elektrot özellikle yenilenebilir yüzeyi ve geniş katodik potansiyel aralığı nedeniyle, polarografi

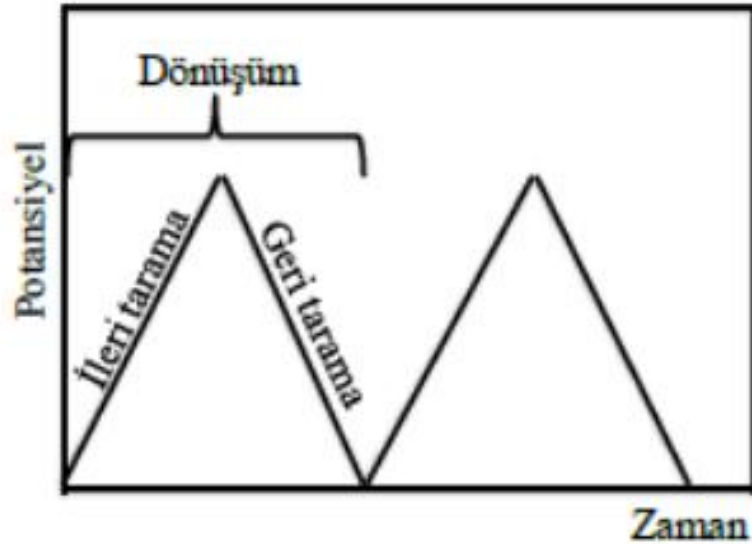
birçok önemli indirgenebilir türün belirlenmesi için yaygın olarak kullanılmaktadır Polarografi, kantitatif ve kalitatif analizlerde kullanılmakta olup önemli bir eser analiz yöntemidir (Öztekin, 2008).

1.3. Dönüşümlü voltametri

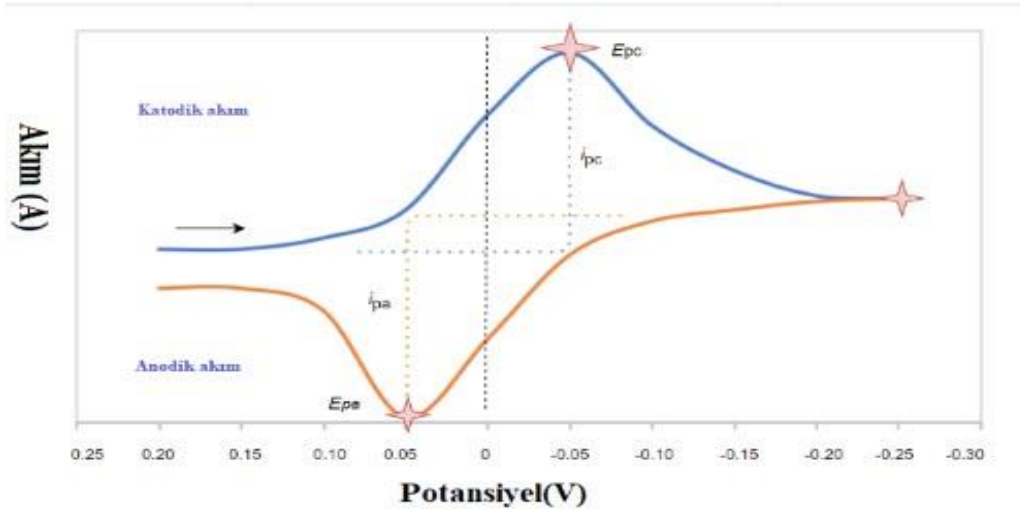
Dönüşümlü voltametri (DV) iletken madde içeren durgun bir çözeltide yer alan çalışma elektroduna zamanla doğrusal olarak artan bir potansiyel uygulanması sonucu akım potansiyel eğrisi bir pik şeklinde oluşur. DV’ de potansiyel taraması ileri yönde belli bir potansiyel değere ulaştıktan sonra yine doğrusal olarak azalacak şekilde ters çevrilir. Bu teknikte ileri ve geri yöndeki potansiyel tarama hızları aynı tutulabilir ya da farklı tarama hızları kullanılabilir. Ayrıca ileri ve geri yöndeki tarama birden fazla yapılabilir (Öztekin, 2008).

Dönüşümlü voltametrde tersinir ve tersinmez reaksiyonlar iki önemli kavramdır. Tersinir reaksiyonların gerçekleştiği elektrot üzerinde ileri yönde ilerleyen bir yükseltgenme reaksiyonu ve geri yönde ilerleyen bir indirgenme reaksiyonu gerçekleşir. Tersinmez reaksiyonlarda ise geri dönüşümü olmayan veya geri tepkime hızı çok düşük olan reaksiyonlardır (Öztekin, 2008).

Şekil 1.2’de DV tekniğine ait potansiyel-zaman uyarı sinyali ve Şekil 1.3 ‘de redoks işlemi için dönüşümlü voltamogram da akım- potansiyel ilişkisi gösterilmektedir.



Şekil 1. 2. Bir dönüşümlü voltametrik deneyde potansiyel -zaman uyarı sinyali (Özer, 2019)



Şekil 1. 3. Redoks işlemi için tipik döngüsel voltamogram (Atay, 2022)’den modifiye edilmiştir.

Aşağıda Çizelge 1.1’de verilen eşitlikte görüldüğü üzere pik akımı ve tarama hızının kare kökü arasında doğrusal bir ilişki mevcuttur. Bu özellik:

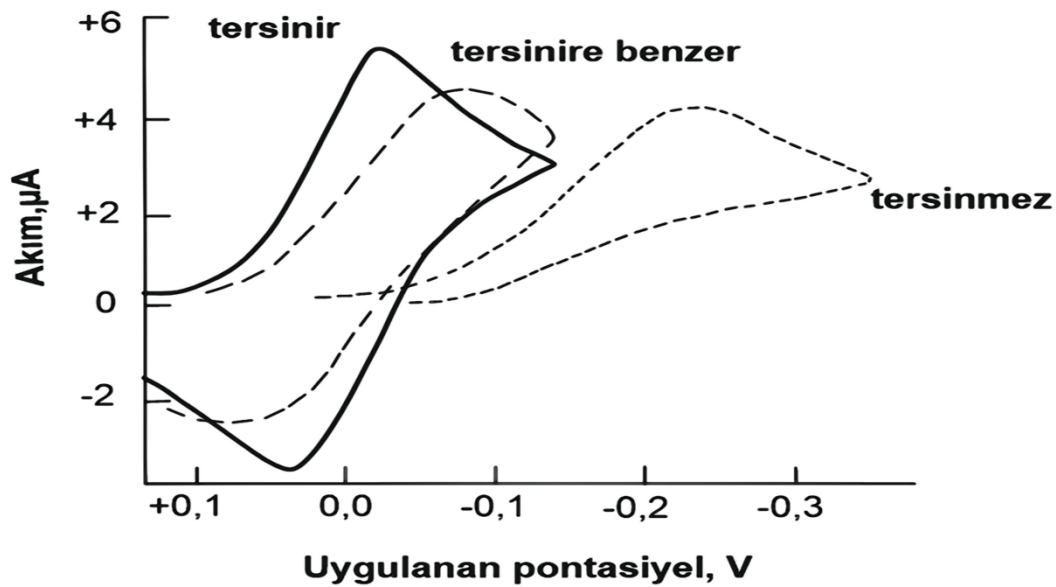
- ✚ Anodik pik gerilimi ile katodik pik gerilimi arasında 25 °C de 59 mV’ lük bir fark olmalı $[\Delta E_p = (E_{pc} - E_{pa}) = 59mV]$
- ✚ Pik gerilimi $I_p/v^{1/2}$ ile tarama hızı (v) birbirinden bağımsız olmalı
- ✚ Anodik pik akımının katodik pik akımına oranı 1’e eşit olmalı $[I_{pa}/I_{pc} = 1]$ şeklinde sıralanmaktadır.

DV’ de elde edilen pik akımının değeri (I_p) için uygulanan tarama hızı ve sınır durumları göz önünde bulundurularak Randles- Sevcik eşitliği Çizelge 1.1’de gösterilmektedir.

Çizelge 1. 1. Randles-Sevcik Eşitliği (Kılıç, 2022)

Randles-Sevcik Eşitliği	
$I_p = 0,4463nF \left(\frac{nF}{RT} \right)^{1/2} Co D^{1/2} v^{1/2}$	
I_p = Akımın yoğunluğu, A/Cm ³	Co= 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	

Tersinir bir sistemin oluşması için yukarıdaki özelliklerin tümünün geçerli olması gerekmektedir. Yukarıdaki özelliklerden biri ya da birden fazlası geçerli değilse, sistem ve elektrot tepkimesi tersinir değildir veya kabul edilenden daha karmaşık bir mekanizmaya sahiptir. Tersinir sistemlerde kütle aktarım hızı, tüm gerilimler için elektron aktarım hızından daha düşüktür. Bu durum, Nernst denkleminin elektrot alanına uyduğu durumu ifade eder. Diğer taraftan, tersinmez sistemlerde elektron transfer hızı yeterince yüksek olmadığından dolayı Nernst denklemi geçerli değildir. Bu durumda elde edilen DV akım potansiyel voltamogramının şekli, tersinir sistemlerden farklıdır. Şekil 1.4’de tersinir ve tersinmez sistemlerde oluşan voltamogramlar gösterilmektedir (Kılıç, 2022).



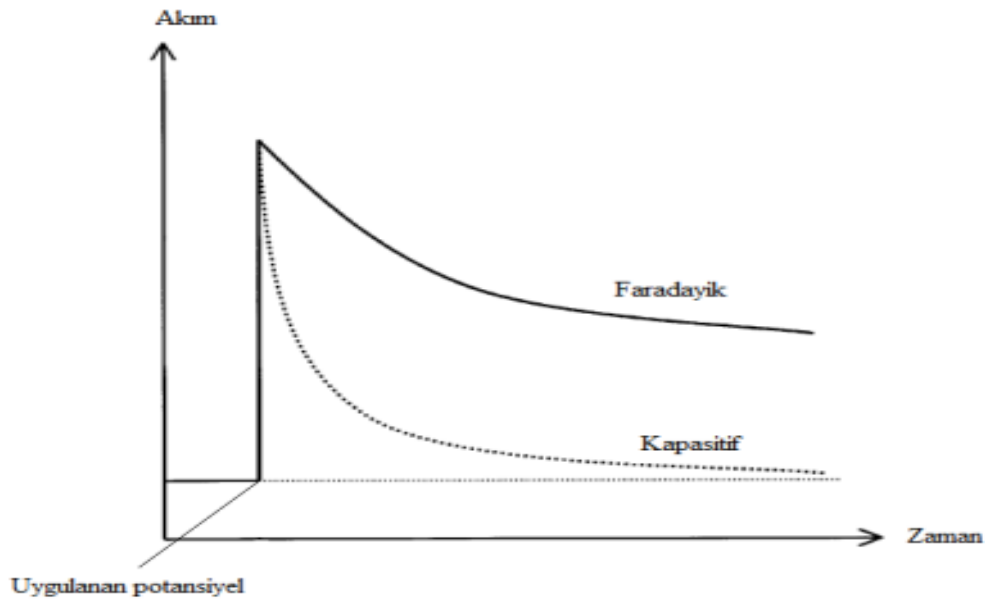
Şekil 1. 4. Tersinir ve tersinmez durumlarda oluşan voltamogramlar (Kır, 2017)’ den modifiye edilmiştir.

DV elektrokimyasal tepkimeler ile ilgili kalitatif bilgi elde etmek için genellikle kullanılan bir yöntemdir. DV’nin gücü, redoks süreçlerinin termodinamiği ve heterojen elektron aktarım tepkimelerinin kinetiği ve birleştirilmiş kimyasal tepkimeler veya adsorpsiyon süreçleri hakkında önemli bilgileri hızla verme özelliğine dayanmaktadır. DV elektroanalitik çalışmada gerçekleştirilen ilk deney olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bilhassa, elektroaktif türlerin redoks potansiyellerinin hızlı bir şekilde yerini ve ortamın redoks işlemi üzerindeki etkisinin uygun bir biçimde değerlendirilmesini olanak sağlar. DV pik akımının ölçümlerine dayanan nicel amaçlar içinde yararlı olabilir. Kantitatif uygulamalar için tespit sınırı yaklaşık 10^{-5} M’dir (Skoog ve ark., 2007).

1.4. Puls voltametrik teknikler

Puls voltametrik teknikler, Barker ve Jenkin tarafından tanıtılmış olup amaçları voltametrik ölçümlerin tayin sınırlarını düşürmektir. Bu tür teknikler, 10^{-8} M konsantrasyon seviyesine kadar uygun nicelleştirmeye sağlamasının nedeni faradayik ve faradayik olmayan akımlar arasındaki oranın önemli ölçüde artırılmasıdır. Geliştirilmiş performansları yani düşük tayin sınırı, seçiciliği ve duyarlılıkları sayesinde modern puls teknikler, analitik laboratuvarlarda yaygın olarak klasik polarografinin yerine kullanılmaktadırlar (Zoski, 2006).

Faradayik ve faradayik olmayan akımlar arasındaki oranı arttırmak amacıyla puls teknikleri kullanılmaktadır. Gerilim uygulandıktan sonra kapasitif akım hızlı bir biçimde azalarak ihmal edilebilir düşük bir seviyeye ulaşır. Bu sırada faradayik akımda ise daha yavaş bir biçimde azalma görülmektedir. Bu durum Şekil 1.5’de gösterilmiştir (Armağan, 2022).



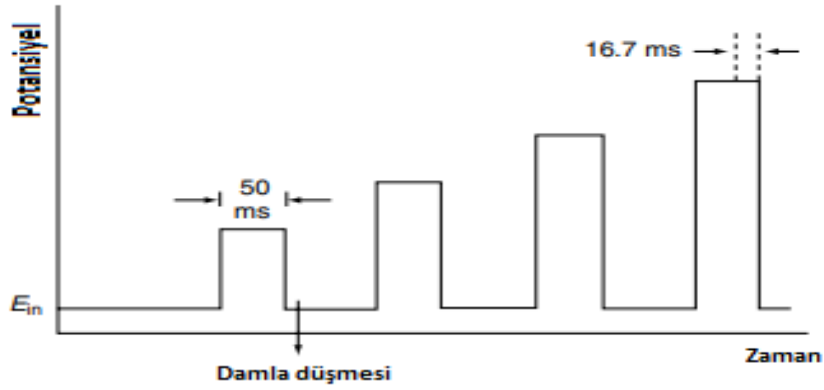
Şekil 1. 5. Uygulanan potansiyel sonrası faradayik ve kapasitif akımın zamana karşı değişimi

(Scholz ve ark., 2010)

Puls tekniklerinde diferansiyel puls ve kare dalga voltametri teknikleri normal puls tekniğine göre daha yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.

1.4.1. Normal puls voltametrisi

Normal puls voltametri, her bir damla ömrünün sonuna doğru daha önce belirlenmiş bir zamanda ardışık damlalara uygulanan artan genlikli bir dizi pulstan oluşur. Böyle bir normal puls dizisi Şekil 1.6' da gösterilmiştir.

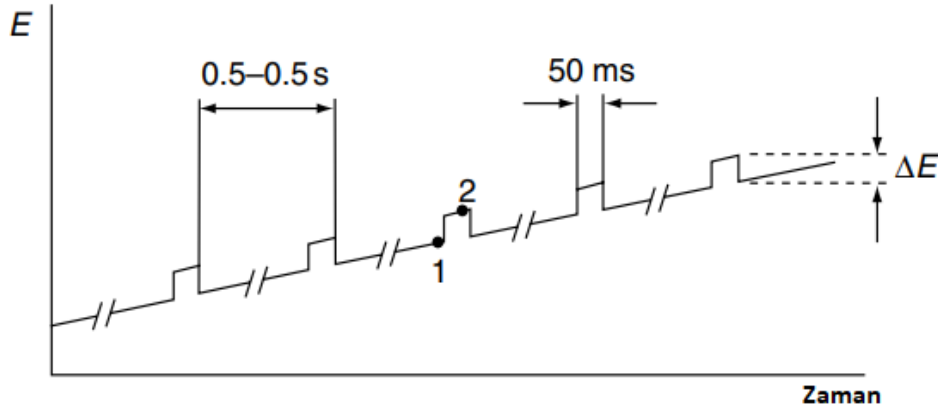


Şekil 1. 6. Normal puls voltametrisi için uyarma sinyali (Wang, 2006)

Pulsar arasında elektrot, analitin hiçbir tepkimesinin oluşmadığı sabit bir gerilimde tutulur. Her bir damlayla pulsun genliği doğrusal olarak artar. Puls uygulandıktan yaklaşık 40 ms sonra akım ölçülür, bu esnada şarj (yük) akımının katkısı sıfıra yakındır. Ayrıca, kısa puls süresi nedeniyle, difüzyon tabakası klasik polarografinkinden daha incedir (yani daha büyük analit akışı) ve dolayısıyla faradaik akım artar. Ortaya çıkan voltamogram, sigmoidal bir şekle sahiptir. Normal puls polarografi klasik polarografiden yaklaşık olarak 5-10 kat daha duyarlıdır. Özellikle, işlemin çoğu sırasında düşük bir başlangıç potansiyelini koruyarak, yüzey kirlenmesi problemlerini (adsorbe edilmiş reaksiyon ürünleri nedeniyle) hafifletmek mümkündür (Zoski, 2006).

1.4.2. Diferansiyel puls voltametrisi

Diferansiyel puls voltametrde, sabit büyüklükteki pulslar doğrusal bir potansiyel rampa üzerine bindirilmiş—düşüşün bitiminden hemen önce çalışma elektroduna uygulanır. (Şekil 1.7) Akım, puls uygulamasından hemen önce (1'de) ve yine puls ömrünün sonunda (~40 ms sonra, şarj akımı azaldığında 2'de) olmak üzere iki kez örneklenir. İlk akım ikinciden araçsal olarak çıkarılmakta ve akım farkı $\Delta i = i(t_2) - i(t_1)$ uygulanan potansiyele karşı çizilir. Meydana gelen voltamogram, yüksekliği ilgili analitlerin konsantrasyonuyla doğru orantılı olan akım tepe noktalarından oluşur.



Şekil 1. 7. Diferansiyel puls voltametri için uyarma sinyali (Wang, 2006)

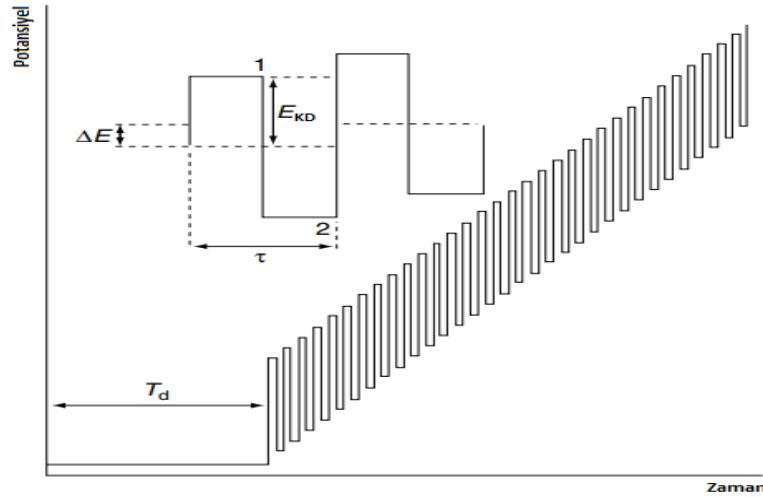
Pik potansiyeli (E_p), polarografik yarı dalga potansiyelinin yakınına geldiğinden, türleri tanımlamak için kullanılabilir: $E_p = E_{1/2} - \frac{\Delta E}{2}$; Diferansiyel puls işlemi, şarj arka plan akımının çok etkili bir şekilde düzeltilmesiyle sonuçlanır. Şarj akımının diferansiyel akıma katkısı, $\Delta i_c \cong -0.00567 C_i \Delta E m^{2/3} t^{-1/3}$ ile açıklandığı gibi ihmal edilebilir; burada C_i , integral kapasitandır. Bu tür arka plan katkısı, normal puls voltametrinin şarj akımından bir büyüklük mertebesinde daha küçüktür. Buna göre, diferansiyel-puls voltametri, 10^{-8} M (yaklaşık $1 \mu\text{g/L}$) kadar düşük konsantrasyonlarda ölçümlere izin verir. Puls genliği ve potansiyel tarama hızının seçimi genellikle hız, duyarlılık ve çözünürlük arasında bir ödünleşim gerektirir. Şöyleki, daha büyük puls genlikleri, daha büyük ve daha geniş tepe noktalarına neden olur. 5 mV/sn'lik bir tarama hızı ile birleştirilmiş 25-50 mV'luk puls genlikleri yaygın olarak kullanılmaktadır.

Tersinir olmayan redoks sistemleri, tersinir sistemler için öngörülenlere kıyasla daha düşük ve daha geniş akım tepe noktalarına (yani düşük hassasiyet ve çözünürlük) neden olur. Diferansiyel-puls voltametri, organik ve anorganik türlerin eser düzeylerini ölçmek için oldukça yararlı bir teknik olduğu gibi duyarlılık ve çözünürlükteki gelişmelere ek olarak, teknik, analitin görüldüğü kimyasal form (oksidasyon durumu, karmaşıklık vb.) ile ilgili bilgi verebilir (Atay, 2022).

1.4.3. Kare dalga voltametri

Kare dalga voltametri (KDV), temel merdiven potansiyeli üstüne bindirilmiş simetrik bir kare dalgadan meydana gelen bir dalga şeklinin çalışma elektroduna uygulandığı geniş genlikli bir diferansiyel örnektir (Şekil 1.8). Akım, her kare dalga döngüsü esnasında bir kere

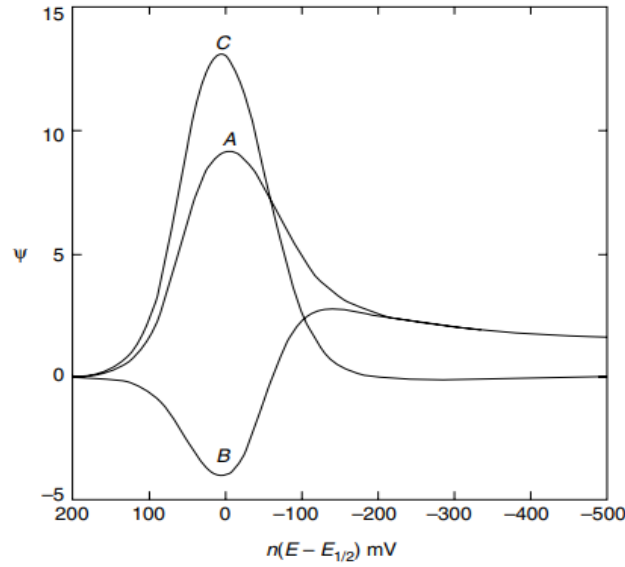
ileri pulsun sonunda (t_1 'de) ve bir kere geri pulsun sonunda (t_2 'de) olmak üzere iki kez örneklenir. Kare dalgaının modülasyon genliği muazzam olduğundan, ters pulsar ürünün (ileri pulsun) geri tepkimesine neden olur. İki ölçüm arasında meydana gelen fark temel merdiven potansiyeline karşı çizilir.



Şekil 1. 8. Kare dalga şekli (E_{KD} genliği, basamak yüksekliği ΔE , kare dalgaının periyodu T , gecikme süresi T_d ve akım ölçüm süreleri 1 ve 2'yi gösteren kare dalga dalga şekli) (Wang, 2006)

Hızlı tersinir bir redoks sistemi için teorik ileri, geri ve fark akımlarının boyutsuz bir grafiği Şekil 1.9' da verilmiştir. Ortaya çıkan tepe şekilli voltamogram, yarım dalga potansiyeline göre simetriktir ve tepe akımı konsantrasyonla orantılıdır. Mükemmel duyarlılık, net akımın ya geri ya da ileri bileşenlerden daha büyük olması gerçeğinden kaynaklanır (çünkü aralarındaki fark budur); hassasiyet, diferansiyel puls polarografisinden daha yüksektir (burada geri akım kullanılmıyor). Şarj arka plan akımına karşı etkili ayırım ile birleştğinde, $1 \times 10^{-8}M$ civarında çok küçük tespit (tayin) sınırlarına ulaşılabilir. Tersinir ve tersinmez durumlar için kare dalga ve diferansiyel puls voltametri arasında karşılaştırma, kare dalga akımlarının analog diferansiyel puls tepkisinden sırasıyla 4 ve 3,3 kat daha yüksek olduğu görülmektedir (Keskin, 2009).

KDV'nin en büyük üstünlüğü hızıdır. Efektif tarama hızı $f \Delta E$ ile verilir. f terimi kare dalga frekansıdır (Hz cinsinden) ve ΔE basamak yüksekliğidir. Saniyede 1-100 döngü frekansları, son derece hızlı potansiyel tarama oranlarının kullanılmasına izin verir. Örneğin, $\Delta E = 10 \text{ mV}$ ve $f = 50 \text{ Hz}$ ise, etkin tarama hızı $0,5 \text{ V/s}$ 'dir. Sonuç olarak analiz süresi kayda değer bir şekilde azalır; tam bir voltamogram diferansiyel puls voltametricinde minimum 2-3 dakika da kare dalga voltametricinde birkaç saniye içerisinde elde edilebilir (Aslan, 2019).



Şekil 1. 9. Tersinir elektron transferi için kare dalga voltamogramları (eğri A) ileri akım, (eğri B) geri akım; (C eğrisi) net akım (Wang, 2006)

Ek olarak, sıvı kromatografisi ve kılcal elektroforez için kare dalga voltametik algılama, birlikte giden veya göç eden türleri çözmek ve pik tanımlamasına yardımcı olmak için kullanılabilir. Kinetik çalışmalarda kare dalga voltametrisinin hızlı tarama yeteneğinden ve geri doğasından da yararlanabilir (Zoski, 2006).

1.5. Sıyırma voltametrisi

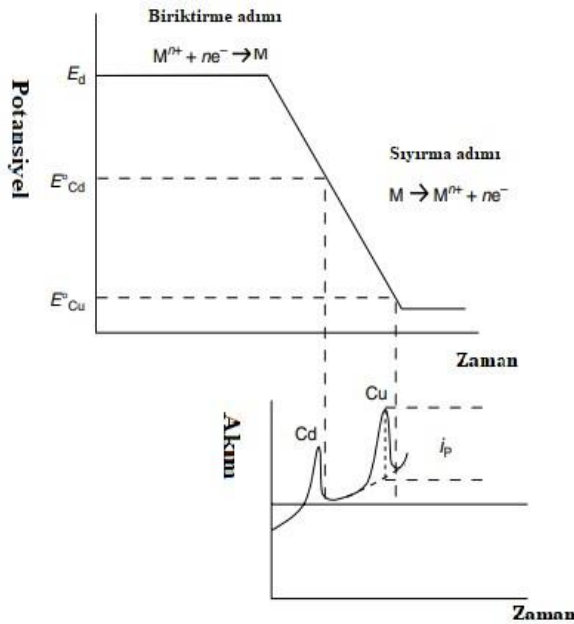
Sıyırma analizi, eser miktardaki metalleri ölçmek için büyük ölçüde duyarlı bir elektrokimyasal yöntemdir. Olağanüstü hassasiyeti, son derece uygun bir sinyal: arka plan oranı üreten ileri düzey ölçüm prosedürleriyle etkin bir ön konsantrasyon basamağının birleşimine atfedilir. Metaller elektrotta 100-1000'lik faktörlerle önceden konsantre edildiğinden, tayin limitleri, çözelti fazlı voltametik ölçümlere kıyasla iki ila üç büyüklük kadar düşürülür. Bu nedenle, kısmen ucuz enstrümantasyon kullanılarak 10^{-10} M'ye kadar olan konsantrasyon düzeylerinde çeşitli matrislerde dört ila altı metal aynı anda ölçülebilir. Bu tür düşük tayin sınırlarını elde etme yeteneği, büyük ölçüde kontaminasyonun en aza indirilebilme derecesine bağlıdır. Ultratrace kimyasında uzmanlık gereklidir. Esasen, sıyırma analizi iki kademeli bir tekniktir. Birinci veya biriktirme evresi, metalleri yoğunlaştırmak için çözeltideki metal iyonlarının küçük bir bölümünün cıva elektrotuna elektrolitik olarak tutunmasını içerir. Bunu, tortunun çözülmesini (sıyırma) içeren sıyırma evresi (ölçüm evresi) izler. Biriktirme ve ölçüm adımının doğasına bağlı olarak, sıyırma analizinin farklı versiyonları kullanılabilir (Bond ve ark., 1997).

1.5.1. Anodik sıyırma voltametrisi

Anodik sıyırma voltametrisi (ASV), sıyırma analizinin en sık kullanılan formudur. Bu aşamada, metaller, elektrot konumu ile küçük hacimli bir cıva elektrotu (ince bir cıva filmi veya asılı bir cıva damlası) halinde ön-konsantre edilir. Ön konsantrasyon kontrollü bir zamanda ve potansiyelde katodik biriktirme ile yapılır (Zoski,2006).

Biriktirmenin önceden seçilmiş zamanının ardından, zorlanmış konveksiyon durdurulur ve potansiyel, anodik olarak, lineer olarak veya şarj arka plan akımına karşı ayırım yapan daha hassas bir potansiyel-zaman dalga biçiminde taranır (genellikle kare dalga veya diferansiyel-puls rampaları). Bu anodik tarama sırasında, birleştirilmiş metaller yeniden oksitlenir, elektrottan sıyrılır (her metalin standart potansiyelinin bir fonksiyonu olan bir sırayla) ve bir oksidasyon (sıyırma) akımı akar: $M_{(Hg)} \longrightarrow M^{+n} + ne^{-} + Hg$

Tekrarlayan ASV çalışmaları, nihai potansiyelde (örneğin, cıva elektrotları kullanılarak +0,1 V) kısa (30-60-s) bir "elektrokimyasal temizleme" periyodu ile bağlantılı olarak iyi bir tekrarlanabilirlikle gerçekleştirilebilir. ASV'de kullanılan potansiyel-zaman dizisi, elde edilen sıyırma voltamogramıyla birlikte Şekil 1.10'da gösterilmektedir.

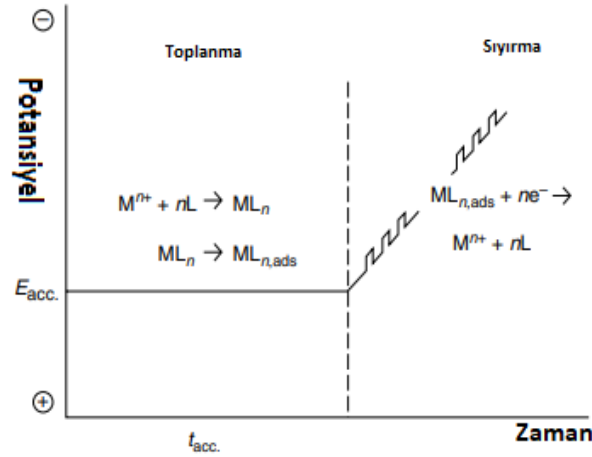


Şekil 1. 10. Anodik sıyırma voltametrisi: ortaya çıkan voltamogram (altta) ile birlikte potansiyel-zaman dalga biçimi (üstte) (Wang, 2006)

Voltametrik tepe noktası, potansiyel tarama sırasında cıva elektrotundaki metalin sürece dayalı konsantrasyon gradyanını yansıtır. Tepe potansiyelleri, numunedeki metalleri tanımlamaya hizmet eder (Wang,2006).

1.5.2. Adsorptif sıyırma voltametrisi

Adsorptif sıyırma analizi, sıyırma ölçümlerinin kapsamını çok sayıda eser elemente doğru büyük ölçüde geliştirir. Bu nispeten yeni strateji, metalin yüzey aktif kompleksinin oluşumunu, adsorpsiyon birikimini ve indirgenmesini içeren yöntem aşağıda Şekil 1.11 'de gösterilmektedir (Keskin,2009).



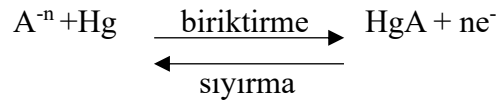
Şekil 1. 11. Adsorptif sıyırma voltametrisi (uygun bir şelat ajanı (L) varlığında bir metal iyonunun (M^{n+}) adsorpsiyonlu sıyırma ölçümlerinde biriktirme ve sıyırma adımları) (Wang, 2006)

Kısa adsorpsiyon süreleri (1-5 dakika), çok etkili bir arayüzey birikimi sağlar. İndirgeme adımı ayrıca toplanan kompleksin tamamı azaltıldığı için çok verimlidir.

Eser metallerin yanı sıra, adsorpsiyonlu sıyırma voltametrisinin, yüzey aktif özellikler sergileyen organik bileşiklerin (kardiyak veya antikanser ilaçları, nükleik asitler, vitaminler veya pestisitler dahil) ölçülmesi için oldukça uygun olduğu görülmüştür (Moraes, 2019).

1.5.3. Katodik sıyırma voltametrisi

Katodik sıyırma voltametrisi (KSV), ASV'nin ayna görüntüsüdür. Analitin anodik çöktürülmesini , ardından negatif giden bir potansiyel taramada sıyırma işlemini içerir:

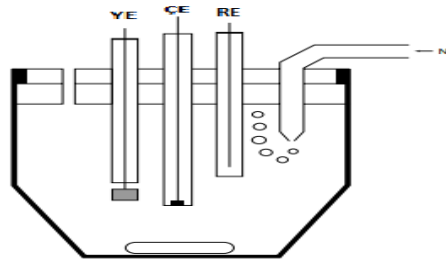


Ortaya çıkan indirgeme tepe akımı, istenen nicel bilgiyi sağlar. Katodik sıyırma voltametrisinden, cıvayla çözünmeyen tuzlar oluşturabilecek çok çeşitli organik ve anorganik bileşikler ölçmek için yararlanılır. Bunlar içinde çeşitli tiyoller ya da penisilinler ile halojenür iyonları, siyanür ve sülfür bulunur. Böylece son derece hassas ölçümler yapılabilir (Wildgoose,2006).

1.6. Elektrokimyasal sistemler

Kontrollü potansiyel deneyler için gerekli olan temel enstrümantasyon nispeten ucuzdur ve ticari olarak kolayca temin edilebilir. Temel gereksinimler arasında bir hücre (üç elektrotlu sistemli), voltametrik bir analizör (potansiyostatik devre ve voltaj rampa jeneratöründen oluşan) ve çizici. Modern voltametrik analizörler, birçok çalışma modunu gerçekleştirmek için yeterince çok yönlüdür. Spesifik deneye bağlı olarak, diğer bileşenler gerekli olabilir. Örneğin, ultramikro elektrotlarla çalışmak için bir faradaik kafes arzu edilir. Sistem, büyük elektriksel parazitlerin, titreşimlerin ve sıcaklıktaki şiddetli dalgalanmaların olmadığı bir odaya yerleştirilmelidir.

Üç elektrotlu hücreler (örn., bkz. Şekil 1.12), kontrollü potansiyel deneylerinde yaygın olarak kullanılır. Hücre genel olarak 5-50 mL hacimli kapalı bir beher ve numune çözeltisine daldırılmış üç elektrodu (çalışma, referans ve yardımcı) kapsar. Çalışma elektrot (ÇE), ilgili reaksiyonun oluştuğu elektrot iken, referans elektrot (RE), çalışma elektrotunun potansiyelinin karşılaştırıldığı, kararlı ve tekrarlanabilir bir gerilim (numune bileşimine dayanmayan) sağlar. Potansiyel değişikliklere karşı böyle bir "tamponlama", sırasıyla gümüş-gümüş klorür ve doymuş kalomel karşılaştırma elektrotlarında olduğu gibi, (Ag/AgCl veya Hg/Hg₂Cl₂) redoks çiftinin her iki formunun sabit bir bileşimi ile sağlanır.



Şekil 1. 12. Voltametrik hücre (ÇE— çalışma elektrodu, RE— referans elektrodu, YE — yardımcı elektrot.) (Wang, 2006)

Örnek çözeltinin kontaminasyonunu minimuma indirmek için RE, bir ara köprü yardımıyla numuneden yalıtılabilir. Akım taşıyan yardımcı elektrot (YE) yaygın olarak platin tel veya grafit çubuk gibi inert iletken bir malzeme kullanılır. Bu elektrotların göreceli konumu ve elektrokimyasal analiz cihazına doğru bir şekilde bağlandığına dikkat edilmelidir. Oksijen giderici gazı köpürtmek için kullanılan tüpün yanı sıra üç elektrot, hücre kapağındaki beş delikte desteklenir. Uygun kapak ile birlikte üç elektrotlu hücre, yerleşik gaz kontrolü ve manyetik karıştırıcıyı entegre eden tamamlanmış sistemler ticari olarak mevcuttur (örn., bkz. Şekil 1.13).



Şekil 1. 13. Tamamlanmış bir hücre standı (Aslan, 2019)

Hücre tasarlama ve yapmada kullanılan materyal, eldeki deneye ve numuneye özgü seçilir. Çeşitli tasarımlar sıcaklık, kontrol kapasitesi, boyut karıştırma ihtiyacı, form ya da hücre bölmelerinin sayısına göre değişkenlik gösterir. Numune hacmi kısıtlı olduğunda 20–500 μL hacimli çeşitli mikro hücrelerden yararlanılabilir. Özellikle çekici olan, tüm numunenin elektrot yüzeyinde ince bir tabaka (10 μm 'den daha az kalınlıkta) içinde sınırlandığı ince tabakalı hücrelerdir. Ultramikro elektrotlar ve gelişmiş mikrofabrikasyon süreçleri ile bağlantılı olarak daha küçük numune hacimleri yerleştirilebilir. Özellikle, litografik olarak üretilmiş pikolitre mikrovıyaller, ultra küçük ortamların (örneğin, tek hücreli sistemler) tahlilleri için büyük umut vaat etmektedir.

Özel olarak tasarlanmış akış hücreleri çevrimiçi uygulamalar için kullanılır. Cam, ekonomik olması, şeffaflığı, kimyasal tepkimelere karşı inertliği ve geçirimsizliği sebebiyle hücre malzemesi olarak yaygın olarak kullanılır. Teflon ve kuvars diğer olası hücre malzemelerini temsil eder. Hücre kapağı, numuneye karşı inert olan uygun malzemeden yapılmalıdır. Hücreyi sabit sıcaklıklı bir banyoya daldırarak veya kılıflayarak hassas bir sıcaklık kontrolü kolaylıkla sağlanır.

Elektrokimyasal ölçümler yaygın olarak destekleyici bir elektrolit içeren solventten meydana gelen bir ortamda gerçekleştirilir. Çözücü seçimi esasen analitin çözünürlüğü ve redoks aktivitesi ile elektriksel iletkenlik, kimyasal reaktivite ve elektrokimyasal aktivite gibi çözücü özellikleri vasıtasıyla belirlenir. Çözücü, numune (veya ürünler) ile tepkimeye girmemeli ve geniş bir potansiyel aralıkta elektrokimyasal tepkimeye girmemelidir.

Çözücü olarak su diğer herhangi bir ortamdan daha fazla kullanılmış olsa da, susuz çözücüler örneğin, metanol, etanol propilen karbonat, asetonitril, dimetil formamid (DMF)

veya dimetil sülfoksit (DMSO) de sıklıkla kullanılmaktadır. Belirli uygulamalarda karıştırılmış solventler de düşünülebilir. Sulu ortamdaki çalışmaların çoğunda iki kez damıtılmış su yeterlidir. İz (sıyırma) analizi söz konusu olduğunda genellikle üç kez damıtılmış su gerekir. Organik solventler genelde bir kurutma veya saflaştırma prosedürüne ihtiyaç duymaktadır.

Çözeltilerin direncini azaltmak, elektromigrasyon etkilerini ortadan kaldırmak ve sabit bir iyonik gücü korumak (yani, doğal olarak oluşan elektrolitin değişken miktarlarının etkisini “dışlamak”) için kontrollü potansiyel deneylerde destekleyici elektrolitler gereklidir. İnert destekleyici elektrolit, anorganik bir tuz, bir mineral asit ya da bir tampon olabilir. Çözücü olarak su kullanıldığında potasyum klorür veya nitrat, amonyum klorür, sodyum hidroksit veya hidroklorik asit yaygın olarak kullanılırken, organik ortamlarda genellikle tetra alkil amonyum tuzları kullanılır. Tampon sistemleri (örn. asetat, fosfat, britton robinson veya sitrat) pH kontrolü gerekli olduğunda kullanılır. Elektrolitin bileşimi voltametrik ölçümlerin seçiciliğini etkileyebilir. Örneğin, çoğu elektrolitin karmaşık metal iyonlarına eğilimi, metal karışımlarının analizine fayda sağlayabilir. Ayrıca maskeleyen ajanları [etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) gibi] istenmeyen etkileşimleri önlemek için eklenebilir.

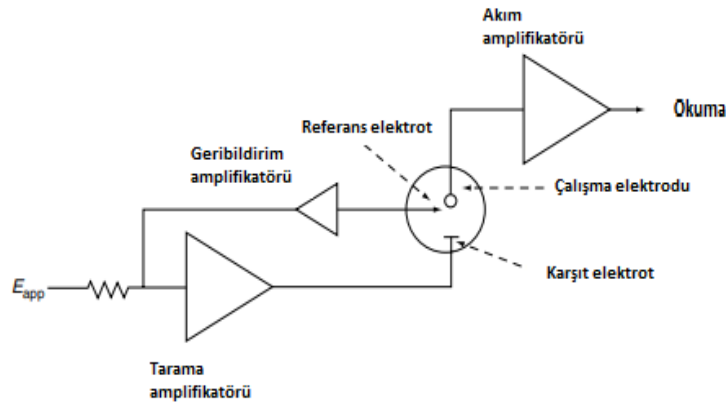
Destekleyici elektrolit aşağıdaki şekilde hazırlanmalıdır:

- ✚ Yüksek oranda saflaştırılmış olmalı
- ✚ Kolayca yükseltgenmemeli veya indirgenmemelidir (dolayısıyla sırasıyla olası kontaminasyon veya arka plan katkılarını en aza indirir).
- ✚ Normal elektrolit konsantrasyonu aralığı 0.1–1.0 M'dir. Yani, tüm elektroaktif türlerin konsantrasyonunun çok üstündedir. Ultramikro ölçekli çalışma elektrotlarıyla bağlantılı olarak önemli ölçüde daha düşük seviyeler kullanılabilir.

Mikroelektronikteki hızlı gelişmeler ve özellikle işlemsel yükselteçlerin tanıtılması, elektroanalitik enstrümantasyonda büyük değişikliklere yol açmıştır. Küçük ve ucuz entegre devreler, daha önce çok büyük enstrümanlar gerektiren birçok işlevi artık gerçekleştirebilir. Çeşitli voltametrik analizörler artık ticari olarak farklı kaynaklardan nispeten mütevazı fiyatlarla temin edilebilmektedir. Bu tür aletler iki devreden oluşur: potansiyeli hücreye uygulayan bir polarizasyon devresi ve hücre akımını izleyen bir ölçüm devresi. Modern voltametrik analizörlerin özelliği, hücre direncinden kaynaklanan hataları en aza indiren çalışma elektrotunun potansiyostatik kontrolüdür (yani, daha düşük akım tepkisi ve kaydırılmış ve genişletilmiş tepe noktaları ile zayıf tanımlanmış voltamogramlar) (Skoog,2013).

Aşağıdaki denklem bu omik bozulmanın nedenini açıklamaktadır: $E_{uygulanan} = E_{\text{ÇE}} - E_{\text{RE}} - iR$ burada iR omik potansiyel düşüştür.

Hücre direncinin büyük ölçüde dengelemeyi hedefleyen potansiyostatik kontrol, üç elektrotlu bir sistem, işlemsel yükselteçler ve geri besleme döngülerinin bir kombinasyonu ile sağlanır (Şekil 1.14). Burada RE, ölçüm elektrotuna mümkün olduğunca yakın yerleştirilir ve cihaza, kendisinden akım çekmeyen yüksek dirençli bir devre ile bağlanır.



Şekil 1. 14. Üç elektrotlu bir potansiyostatın şematik diyagramı (Bard, 2001)'den modifiye edilmiştir.

Akış RE üzerinden gerçekleşemediğinden, akım yolunu tamamlamak için çözeltiye akım taşıyan bir YE (yardımcı elektrot) yerleştirilir. Bu nedenle akım, ölçüm ve karşıt elektrotlar arasındaki çözeltiden akar. Bu elektrotların yerleşimindeki simetri, çalışma elektrotu üzerindeki tüm noktalardan gelen akım yollarının eşdeğer olduğu varsayımı için önemlidir. RE akım geçmediği ve ÇE'ye yakın konumundan dolayı, hücre direncinin (iR) neden olduğu potansiyel düşüş en aza indirilir. RE tarafından algılanan potansiyel istenen değerden düşüğe, işlemsel yükseltici kontrol döngüsü bir düzeltici potansiyel sağlar. Ölçüm elektrotuna işlemsel bir yükseltici akımı-voltaja dönüştürücü ("akım takipçisi" olarak isimlendirilir.) ilave edilerek, akımı kontrollü parametreleri bozmadan ölçmek mümkündür. Cihaz ayrıca düzenli olarak değişen çeşitli potansiyel dalga formlar oluşturma için bir rampa üretici içerir.

Daha önce belirtildiği gibi, etkili bir potansiyel kontrolü, çalışma ve referans elektrotları arasında çok yakınlık gerektirir. Bu, Luggin probu olarak bilinen, özel olarak tasarlanmış bir referans elektrot köprüsü kullanılarak gerçekleştirilebilir. Bu köprü'nün ucu, çalışma elektroduna çapının iki katı kadar yakın yerleştirilmelidir. Daha küçük bir mesafe, mevcut yolun tıkanmasına (ekranlanması) ve dolayısıyla homojen olmayan bir akım yoğunluğuyla

sonuçlanacaktır. Luggin köprüsü ayrıca çalışma elektrotunun yüzeyine doğru konvektif taşımayı engellemelidir (Henden ve ark., 2001).

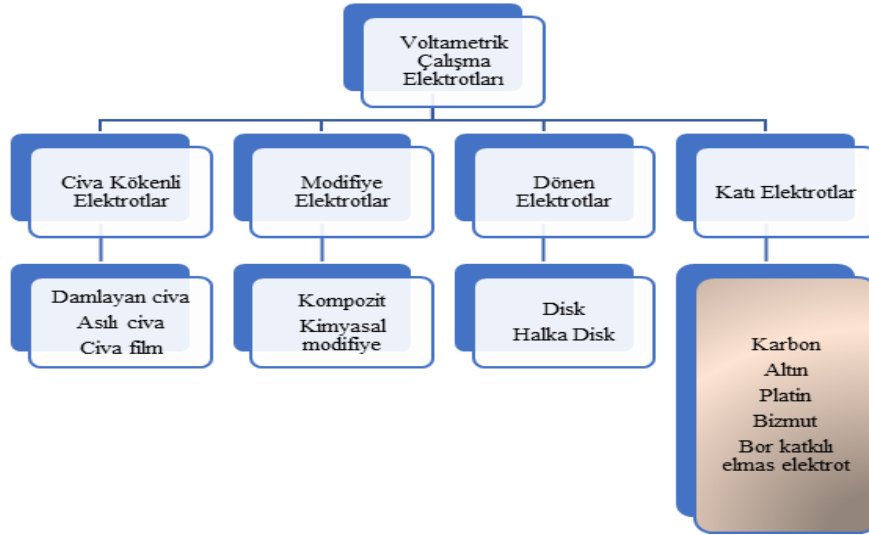
Ucuz bilgi işlem gücünün ortaya çıkışı, voltametik ölçümlerin kontrol edilme ve verilerin elde edilme ve manipüle edilme şeklini önemli ölçüde değiştirdi. Çoğu üreticiden temin edilebilen bilgisayar kontrollü cihazlar, çok çeşitli modların yürütülmesinde esneklik ve gelişmişlik sağlar. Prensip olarak, matematiksel olarak tanımlanabilen herhangi bir potansiyel dalga formu, klavye aracılığıyla verilen komutlarla uygulanabilir. Bu tür araçlar, otomatik sıralama, boş çıkarma, gürültü azaltma, eğri düzeltme, farklılaşma, entegrasyon ve pik arama dahil olmak üzere çeşitli veri işleme seçenekleri sunar. Tüm voltamogram bir grafik veya çıktı olarak sunulabilir (akım-potansiyel değerlerin) (Henden ve ark., 2001).

Elektrokimyasal cihazların doğası, onları merkezi olmayan testler için çok çekici kılmaktadır. Örneğin, metallerin yerinde ölçümleri için geliştirilmiş kompakt, pille çalışan voltametik analizörler, saha tabanlı çevre çalışmaları ve güvenlik gözetim uygulamaları için artan ihtiyaçları kolayca karşılar. Benzer şekilde, taşınabilir (elde tutulan) aletler merkezi olmayan klinik testler için tasarlanmaktadır (Henden ve ark., 2001).

1.7. Voltametrde kullanılan çalışma elektrotları

Voltametik yöntemin verimi, çalışma elektrotu materyalinden güçlü bir şekilde etkilenir. Ölçüm elektrodu, tekrarlanabilir bir yanıtın yanı sıra yüksek sinyal-gürültü özellikleri sağlamalıdır. Bu nedenle seçimi öncelikle hedef analitin redoks davranışı ve ölçüm için gerekli potansiyel bölge üzerindeki arka plan akımı olmak üzere iki ögeye bağlıdır. Diğer etkenler, potansiyel pencere, elektriksel iletkenlik, yüzey tekrarlanabilirliği, mekanik özellikler, maliyet, kullanılabilirlik ve toksisiteyi içerir. Bir dizi malzeme, elektroanaliz için çalışma elektrotları olarak uygulama bulmuştur. En yaygın olanlar cıva, karbon veya soy metalleri (özellikle platin ve altın) içerenlerdir.

Voltametrde genellikle kullanılan çalışma elektrotları Şekil 1.15’de verilmiştir.

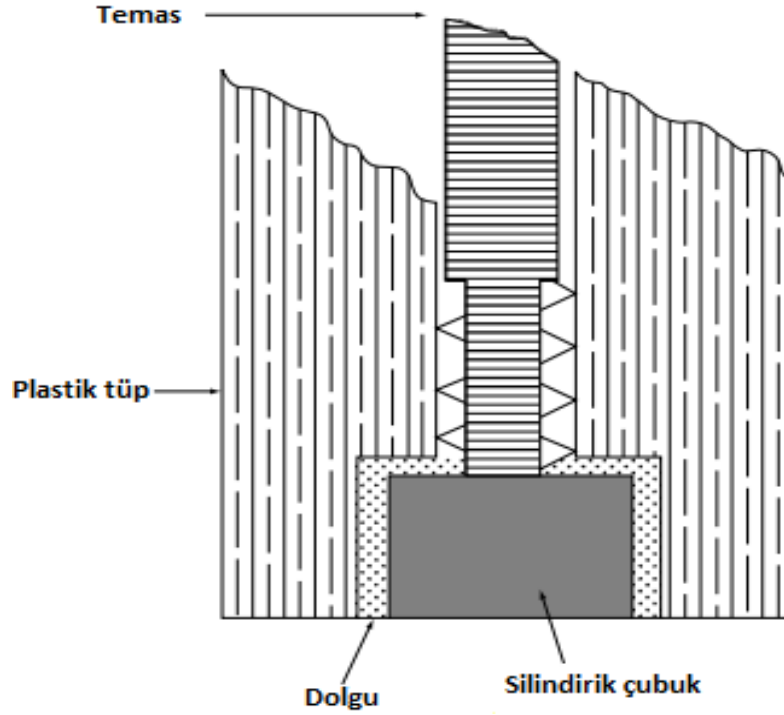


Şekil 1. 15. Voltametric analizlerde kullanılan çalışma elektrotları (Kılıç,2022)’den modifiye edilmiştir.

Cıva elektrotlarının sınırlı anodik potansiyel aralığı, oksitlenebilir bileşiklerin izlenmesi için kullanımlarını engellemiştir. Buna göre, genişletilmiş anodik potansiyel pencereleri olan katı elektrotlar, önemli analitik ilgi çekmiştir. Birçok farklı katı malzeme(meteryal) çalışma elektrodu olarak kullanılabilir, en yaygın kullanılanlar karbon, platin ve altındır. Özel çalışmalar için gümüş, nikel ve bakır da kullanılabilir.

Katı elektrotların kullanılmasında önemli bir faktör, yanıtın elektrotun yüzey durumuna bağımlılığıdır. Buna göre, bu tür elektrotların kullanımı, tekrarlanabilir sonuçlar elde etmek için hassas elektrot ön işlemi ve cilalama gerektirir. Bu ön işlem basamaklarının doğası, ilgili materyale dayanır. Metal elektrotlar için mekanik cilalama (pürüzsüz bir yüzey elde etmek için) ve potansiyel döngü genelde kullanılırken, karbon temelli elektrotları aktifleştirmek için çeşitli kimyasal, elektrokimyasal veya termal yüzey uygulamaları eklenir. Cıva elektrotlarından farklı olarak katı elektrotlar, elektrokimyasal aktiviteye göre heterojen bir yüzey sunar. Bu tür yüzey heterojenliği homojen yüzeyler için beklenen davranıştan sapmalara yol açar

Katı elektrotlar, genellikle düzlemsel bir disk konfigürasyonunda, sabit veya döner olabilir. Bu çeşit elektrotlar, bir yalıtım malzemesinin (Teflon, Kel-F, vb.) sıkıca oturan bir tüpü içerisine gömülü elektrot malzemesinin kısa silindirik bir çubuğundan oluşur. Tipik bir disk elektrotun yapısı Şekil 1.16' da gösterilmektedir. Manşon ve elektrot malzemeleri arasında çatlakları önlemek ve böylece çözeltinin sızmasını (ve artan arka plan tepkisini) önlemek için uygun sızdırmazlık kullanılması önemlidir. Elektrik kontağı arka yüzde yapılır.



Şekil 1. 16. Tipik bir disk elektrodun yapısı (Wang, 2006)

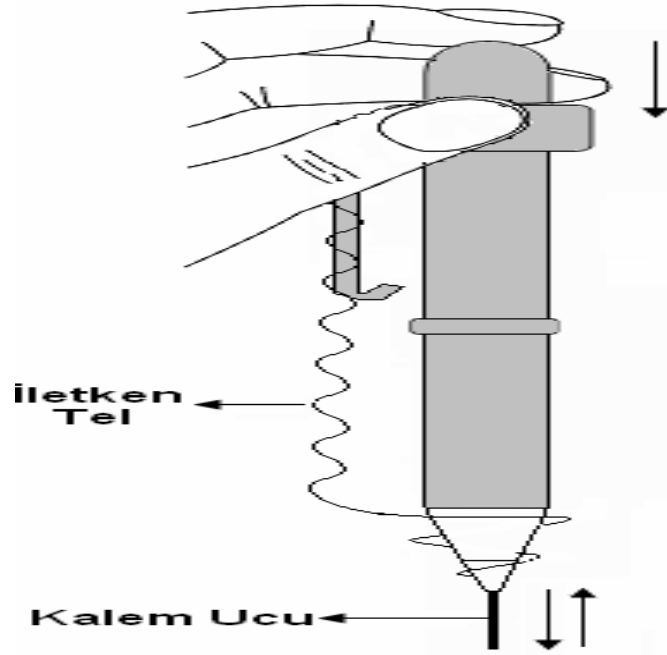
1.7.1. Kurşun kalem elektrot

Karbon temelli katı elektrotlar, geniş potansiyel aralığı, düşük arka plan akımı, ekonomikliği, zengin yüzey kimyası, kimyasal olarak inert olması, çeşitli algılama ve tespit uygulamalarından dolayı uygunlukları nedeniyle günümüzde elektro analizde yaygın olarak kullanılmaktadır. Buna karşılık, karbon yüzeylerinde gözlemlenen elektron transfer hızları genelde metal elektrotlarda gözlemlenenlerden daha yavaştır. Elektron transfer reaktivitesi, karbon yüzeyinin kökeninden ve geçmişinden güçlü bir şekilde etkilenir. Yüzey mikro yapısı, yüzey temizliği, yüzey fonksiyonel gruplarının varlığı elektrokimyasal reaktiviteyi etkiler (Skoog,1999).

En yaygın karbon elektrot materyalleri, kurşun kalem elektrot, camısı karbon, karbon pasta, karbon fiber, ekran baskılı karbon şeritler, karbon filmler ya da diğer karbon kompozitleri (örneğin, grafit epoksi, balmumu emdirilmiş grafit, Kelgraf) içerenlerdir (Wang,1996).

Kurşun kalem elektrot (KKE), yüksek elektrokimyasal reaktivitesi, iyi mekanik sertliği, düşük maliyeti, düşük teknolojisi, modifikasyon, yenileme ve minyatürleştirme kolaylığı sayesinde eser metallerin, DNA'nın, immünoassay ve farmasötik formülasyonlardaki bazı ilaçların tespiti için anodik, katodik, adsorptif sıyırma, dönüşümlü ve kare dalga voltametrisine başarılı bir şekilde uygulanmaktadır (Keskin ve ark., 2010; Yardım ve ark., 2010; Levent ve ark., 2011; Özer, 2019; Altunkaynak ve ark., 2021; Atay, 2023 ve Önal ve ark., 2023).

KKE ile yapılan elektrokimyasal işlemlerin çevre dostu, tek kullanımlık, ekonomik, duyarlı, basit ve hızlı olması bu elektrotları üstün kılmaktadır (Bond,1997). Yaptığımız bu tez çalışmasında da görüldüğü üzere çok düşük maliyeti ve diğer üstün özelliklerinden dolayı birçok araştırmacı tarafından KKE yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.



Şekil 1. 17. KKE şematik gösterimi (Wang, 2006)

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

Bu bölümde, tez çalışması kapsamında ETO etken maddesinin fiziksel, kimyasal, farmakolojik özellikleri ve ETO ile ilgili daha önce yapılan bilimsel çalışmaların özetleri yer almaktadır.

2.1. Steroid-olmayan antiinflamatuvar ilaçlar

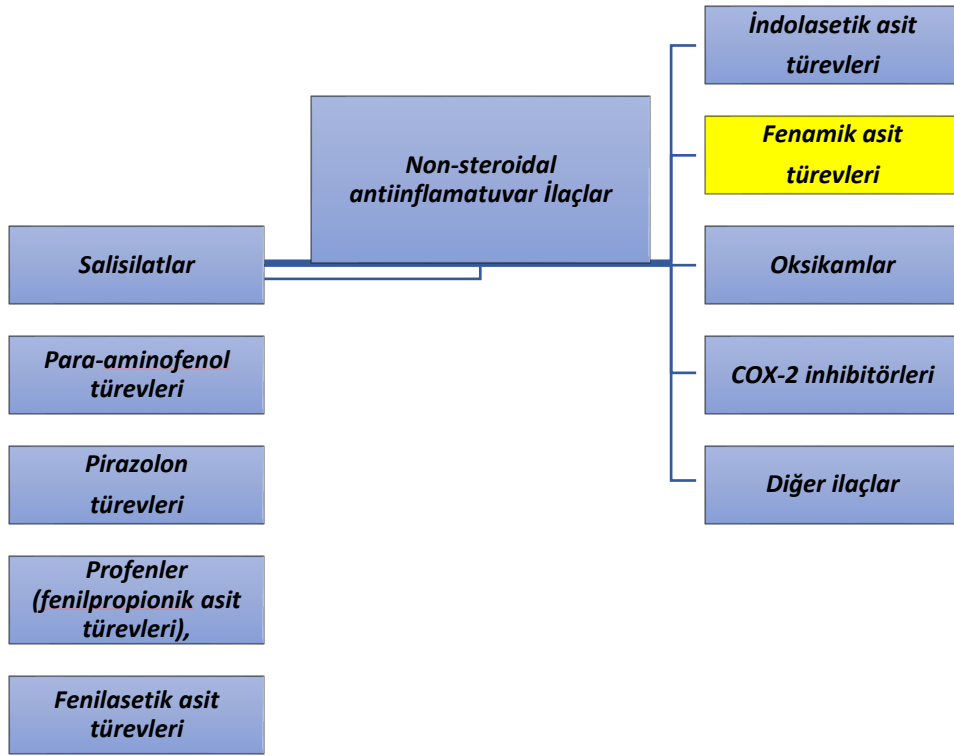
İlaç, insanlarda hastalıkların tanı, tedavi, hastalıklardan korunma ya da bir işlevin düzeltilmesi ya da insan yararına değiştirilmesi için kullanılan genellikle bir veya birden fazla yardımcı madde ile formüle edilen etken madde veya maddeleri içeren bitmiş dozaj şeklidir (DPT, 2001).

Tedavi gruplarına göre ilaçları aşağıda görüldüğü gibi on iki başlık altında sınıflandırabiliriz.

- ✚ Antibiyotikler ve Kemoterapötikler,
- ✚ Kalp-Damar Sistemi İlaçları,
- ✚ Su-Tuz ve Asit-Baz Dengesini Etkileyen İlaçlar ve Diüretikler,
- ✚ Solunum sistemi İlaçları,
- ✚ Santral Sinir Sistemini Etkileyen İlaçlar ve Anesteziyolojide Kullanılan İlaçlar,
- ✚ Otonom Sinir Sistemini Etkileyen İlaçlar,
- ✚ Endokrin Sistemi Etkileyen İlaçlar,
- ✚ Oksitosik İlaçlar,
- ✚ Otakoidler,
- ✚ Vitaminler, Mineraller ve Kombinasyonları,
- ✚ Sindirim Sistemi İlaçları
- ✚ Antianemik İlaçlar

Steroid-olmayan antiinflamatuvar ilaçlar; santral sinir sistemini etkileyen ilaçlar ve anesteziyolojide kullanılan ilaçlar kısmında yer almaktadır.

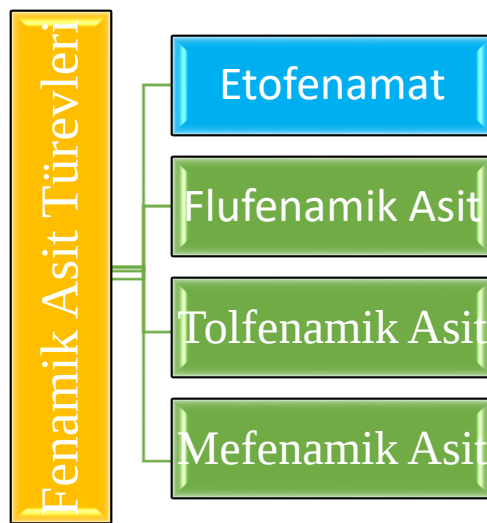
Steroid-olmayan antiinflamatuvar ilaçlar; opioid (narkotik) analjezikler dışında kalmaktadırlar. Bu tür ilaçlara kısaca NSAİİ'ler veya daha kısa bir ifadeyle antiinflamatuvar analjezikler denir. NSAİİ'ler genellikle ağrı hafif veya orta derecede ise ve künt özellikte ise yeterli düzeyde analjezi yapmaktadırlar. Baş ağrısı, kas romatizması, kas ağrısı, eklem ağrısı, diş ağrısı gibi genellikle lokal iltihabi reaksiyona bağlı olan ağrı çeşitlerinde kullanılırlar. Aşağıda Şekil 2.1' de Steroid-olmayan antiinflamatuvar ilaçların sınıflandırılması yer almaktadır (Melli ve Kayaalp, 2012).



Şekil 2. 1. Nonsteroidal antiinflatuvar ilaçların sınıflandırılması

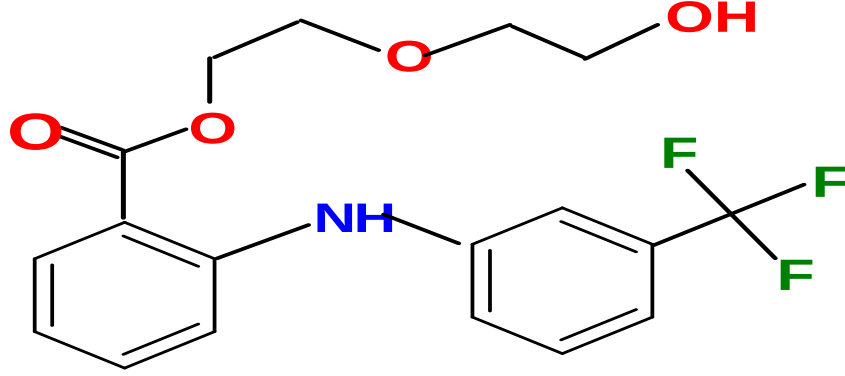
2.2. Etofenamat

(ETO); flufenamik asidin lipofilik ester türevi olup doku içine nüfuz etme yeteneği artırılmıştır. Flufenamik aside göre daha yavaş metabolize edilmekte olup sistematik olarak kullanılmamaktadır. Krem, jel ve sprey olarak topikal uygulama için mevcuttur. Aşağıda Şekil 2.2.'de fenamik asit türevi ilaçların sınıflandırılması verilmiştir.



Şekil 2. 2. Fenamik asit türevi ilaçların sınıflandırılması

ETO, kimyasal olarak viskoz bir sıvı olarak bulunan ve analjezik, antiromatizmal, antipiretik ve anti-inflamatuvar olarak kullanılan 2- {[3- (triflorometil) fenil] amino} benzoik asit 2- (2-hidroksietoksi) etil esteridir. Aşağıda Şekil 2.3.'de ETO'nun kimyasal yapısı verilmiştir.



Şekil 2. 3. ETO bileşiğinin kimyasal yapısı (<https://go.drugbank.com/drugs/DB08984>).

Aşağıda Şekil 2.4.'de ETO'nun genel özellikleri verilmiştir (<https://go.drugbank.com/drugs/DB08984>).

<u>Formülü</u> $C_{18}H_{18}F_3NO_4$	<u>Suda çözünürlüğü</u> 0,00936 mg/mL	<u>Mol Kütlesi</u> 369.340 g·mol⁻¹
<u>pKa</u> (En Güçlü Asitte) 15.12	<u>pKa</u> (En Güçlü Bazda) -2.2	<u>logP</u> 3.53

Şekil 2. 4. ETO'nun genel özellikleri (<https://go.drugbank.com/drugs/DB08984>)

2.3. Etofenamat üzerinde yapılan bilimsel çalışmalar

Yaptığımız literatür taramasına göre ETO ile ilgili elektrokimyasal çalışma bulunmamaktadır. ETO'nun farklı ortamlarda (idrar, kan, sıçan derisi, Serbest T4 testi vb.) analizi ile ilgili yapılan çoğu çalışma spektroskopik ve kromatografik yöntemler kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Yapılan çalışmalar aşağıda yer almaktadır.

Dannhardt ve arkadaşları tarafından 1988 yılında yapılan çalışmada biyolojik materyalde etofenamat ve flufenamik asit HPLC yöntemiyle tayin edilmiştir. Plazma; 1 mL kana, dimetil sülfoksit içinde 5 µL eşmolar etofenamat ve flufenamik asit daha sonra 5 mL eş

hacimli asetonitril / metanol karışımı eklenip santrifüj edilmiştir. (15 mm, 4000 x g) Süpernatant 5 mL asetonitril / metanol çözücü içinde yeniden süspanse edilip yeniden santrifüjlenmiştir. Süpernatantlar birleştirilip, 100 mL suyla seyreltilip, ardından bunlar daha önce arka arkaya 10 mL metanol, 5 mL su ve 5 mL 1 g / L EDTA solüsyonu ile yıkanmış bir oktadesil ters fazlı ekstraksiyon kolonundan geçirilmiştir. Sütun 5 mL'lik iki porsiyon suyla yıkadıktan sonra, adsorbe edilmiş maddeler 3 mL metanol ile elute edilmiştir. Elüata 5 mL su eklenip ve Nucleosil 7 C₁₅ ile doldurulmuş 250 x 4 kolona 2 mL enjekte edilmiştir. Kullanılan koşullar altında (akış hızı 1 mL / dak, saptama 286 nm) etofenamatın flufenamik aside dönüşümünün gözlemlendiği belirtilmiştir. Sırasıyla 10⁻⁵, 10⁻⁶ ve 10⁻⁷ mol / L konsantrasyonlarda eklenen etofenamat ve flufenamik asidin analitik geri kazanımı her biri için % 95'i aştığı ve her biri için tespit sınırının 5.10⁻⁸ mol / L olduğu belirtilmiştir. Bu yöntemin aynı zamanda sinovyal sıvıda etofenamat ve flufenamik asidi belirlemek için de kullanılabilir olduğu belirtilmiştir (Dannhardt ve ark.,1988).

Dannhardt ve arkadaşları tarafından 1988 yılında yapılan çalışmada bir erkek Sprague-Dawley sıçanına (346 g) 1 mL eşit hacimde dimetil sülfoksit ve su içinde 1.48 mg etofenamatı intraperitoneal olarak enjekte edildikten 2.5 saat sonra sıçan öldürülüp kas dokuları çıkarılmıştır. Yaklaşık 1 gr (ıslak ağırlık) doku 5 mL eş hacimli asetonitril / metanol çözücüsü ile karıştırılıp bir *Potter-Elvehjem* karıştırıcısı ile buzla soğutularak homojenize edilmiştir. Homojenat, 10 mL asetonitril / metanol çözücü ile seyreltilip, 4000 x g'de 15 dakika santrifüjlenmiştir. Süpernatant 5 mL asetonitril / metanol içinde yeniden süspanse edilip yeniden santrifüjlenmiştir. Kombine süpernatantları 200 mL suyla seyreltilip yukarıda açıklandığı gibi analiz edilmiştir. Etofenamatın dokuda tespit edilemediği, fakat metaboliti flufenamik asit 4.1x10⁻⁶ mol / kg kadar büyük konsantrasyonlarda ölçüldüğü belirtilmiştir. Dokunun su içinde homojenize edilmesi veya homojenatın H₂O / asetonitril / metanol (2/1/1, hacim olarak) ile ekstrakte edilmesi, tarif edildiği gibi elde edilenlerin sadece % 70'i olan flufenamik asit için sonuçlar verdiği belirtilmiştir (Dannhardt ve ark.,1988).

Peraman ve arkadaşları tarafından 2013 yılında yapılan çalışmada etofenamat için doğrulanmış stabilite gösteren ters fazlı yüksek performanslı sıvı kromatografik yöntem, bozunma ürünlerini bir fosfat tamponu (ortofosforik asit ile pH 6.0'a ayarlanmış) ve 1.0 mL / dakika akış hızında % 20:80 v/v oranında metanol mobil faz olarak kullanılarak bir C₁₈ (250 mm x 4.6 mm 5 µm) Qualisil BDS kolonunda ayırarak geliştirmişlerdir. Sütun atıkları, 286 nm'ye ayarlanmış bir fotodiyot dizisi detektörü ile izlenmiştir. Yöntem, özgüllük, doğrusallık, doğruluk, kesinlik, saptama sınırı, nicelik sınırı ve sağlamlık açısından doğrulandığı

belirtilmiştir. Etofenamatın hızlandırılmış bozunması asidik, bazik, termal, foto ve peroksit koşulları altında gerçekleştirilmiştir. Asidik ve bazik bozunmanın başlıca bozunma ürünleri izole edilip daha sonra $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve kütle spektral çalışmaları ile karakterize edilmiştir. Yöntemin kütle dengesi % 92-99 arasında değiştiği belirtilmiştir (Peraman ve ark.,2013).

Gümüştaz ve arkadaşları tarafından 2017 yılında yapılan çalışmada Etofenamatın Sıçan Derisinden Ex vivo Analizi ve Katı Lipid Nanopartiküllerinden Hassas In vitro Tayin için stabilite göstergeli sıvı kromatografik yöntem geliştirmişlerdir. 45 °C sıcaklıkta, 285 nm dalga boyu ile çalışılmıştır. Sıvı kromatografisi, XSelect HSS T3 XP (150 x 4.6 mm ID x 2.5µm) analitik kolonu, mobil faz, bidistile su içinde (pH 5M NaOH ile 7.0'a ayarlanmış) %0.1 H_3PO_4 ve (40:60, v/v) oranında asetonitril kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Akış hızı 1 mL.dk⁻¹ seçilmiş olup örnek çözeltilerin hacmi 10µL olarak belirlenmiştir. Yöntemin, simetrik, saf ve mükemmel pik homojenliği ile hem ticari formülasyondan hem de sıçan derisinden geliştirilmiş katı lipid nanopartikül formülasyonundan gelen herhangi bir girişim arasında düşük tespit limiti, düşük miktar tayini ve iyi çözünürlük sunduğunu belirtmişlerdir. Geri kazanım sonuçlarının yüksek yüzdeli olduğunu belirtmişlerdir. Bu nedenle önerilen yöntemin, ticari ürün veya yarı katı lipid nanopartikül formülasyonları ve aynı zamanda biyolojik türevlerin formülasyonlarında yaygın olarak kullanılan ekspiyanlar ve katkı maddelerinin müdahalelerinden arınmış olduğunu belirtmişlerdir (Gümüştaz ve ark.,2017).

Demir ve arkadaşları tarafından 2020 yılında yapılan çalışmada bazı steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların aldoz redüktaz, sorbitol dehidrojenaz ve α -glikozidaz metabolik enzimleri üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Araştırmada bu ilaçların α -glikozidaz, AR ve SDH üzerindeki etkisini kaydetmek için, reaksiyon tüpüne çeşitli steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç konsantrasyonları eklenmiştir. Kontrol numunesinin hazırlanması için, AR aktivitesi, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların yokluğunda ölçülmüştür. Yarı maksimal inhibitör aktivite (IC_{50}) önceki çalışmalara göre aktiviteye (%) karşı bazı steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç konsantrasyon grafiklerinden hesaplanmıştır. Ayrıca inhibisyon sabitinin belirlenmesi için (K_i), çeşitli yüzey (p-NPG, sorbitol ve DL-gliseraldehit) konsantrasyonları kullanılmıştır. Reaksiyon karışımına ilaç çözeltisi ilave edilerek, V_{max} ve K_m veya K_i gibi diğer inhibisyon parametrelerinin hesaplanması için kullanılan üç farklı sabit inhibitör konsantrasyonu elde edilmiştir. K_i değerleri Lineweaver-Burk grafiklerinden hesaplanmıştır. Steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçların, α -glikosidaz, AR ve SDH dahil olmak üzere bazı metabolik enzimlere karşı güçlü inhibisyon etki gösterdiği belirtilmiştir. Bu

Çalışmada çalışılan tüm ilaç enzimleri için mikromolar IC_{50} ve K_i değerleri elde edilirken, etofenamat AR ve SDH için milimolar seviyeler gözlendiğinden dolayı bu ilaçların, AR, SDH ve α -glikozidaz enzimlerinin seçici bir inhibitörü olabileceği belirtilmiştir (Demir ve ark., 2020).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

Bu tez çalışmasında kullanılan malzemeler aşağıda yer almaktadır.

3.1.1. Deneysel çalışmalarda kullanılan malzemeler

Bu tez çalışmasında kullanılan malzemelerin özellikleri Çizelge 3.1 ve cihaz (Şekil 3.1)'de yer almaktadır.

Çizelge 3. 1. Kullanılan malzemeler

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



Şekil 3. 1. PGSTAT128N potansiyostat ve BASi üçlü cihazı (Aslan, 2019)

3.1.3. Kullanılan kimyasal maddeler

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

Çizelge 3. 2. Deneylerde kullanılan kimyasal maddeler

Maddenin Adı	Üretici Firma Adı
ETO (E2499901)	Sigma-Aldrich
Sodyum hidroksit	Merck
Borik asit	Merck
Glasiyel asetik asit (%99-100)	Merck
Di sodyum monohidrojen fosfat	Merck
Sodyum klorür	Sigma
Nitrik asit (%65)	Sigma
Sodyum hidroksit	Sigma
Hidroklorik asit	Sigma

3.2. Çözeltilerin hazırlanması

3.2.1. Stok çözeltilerin hazırlanması

Sigmadan satın alınan ETO (E2499901) etken maddesi etanolde $1,355 \times 10^{-3}$ M olacak şekilde hazırlandı. Hazırlanan çözeltiler buzdolabında saklandı.

3.2.2. Destek elektroliti çözeltilerinin hazırlanması

Deneylerde destek elektrolit çözeltisi olarak; asetat (ABS), fosfat (PBS) ve Britton-Robinson (BR) çözeltileri kullanıldı.

ABS tamponu için; hazırlanan 0.04 M CH_3COOH çözeltisine 5.0 M NaOH ilave edilerek pH 4.8'e ayarlandı.

PBS tamponu için 0.04 M $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ çözeltisine 5.0 M NaOH veya 5.0 M HCl çözeltisi ilave edilerek uygun pH değerine ayarlandı. Bu çözelti ile pH 3.0, 4.0, 7.4 ve 9.0 'da çalışıldı.

BR çözeltisi için 0.04 M H_3BO_3 (2.472g), 0.04 M H_3PO_4 (2.69 mL) ve 0.04 M CH_3COOH (2.29 mL) karışımı hazırlandıktan sonra 5.0 M NaOH çözeltisi eklenerek uygun pH değerine ayarlandı. Bu tamponla pH 2-12 aralığında çalışıldı.

Hazırlanan destek elektrolit çözeltiler cam şişelere konularak buzdolabında saklandı.

3.3. Elektrokimyasal ölçümler

ETO etken maddeli ilaç ile ilgili elektrokimyasal ölçümler voltametrik yöntemle yapıldı.

3.3.1. Voltametrik yöntem

Voltametrik çalışmalarda üçlü elektrot sistemi kullanıldı. KKE çalışma elektrot, Ag/AgCl referans elektrot ve platin tel karşıt elektrot olarak kullanıldı. Çalışma elektrodunun aktivasyonu belirlenen destek elektrolit çözeltisi içerisinde 1.6V/60 sn boyunca deney hücresinde karıştırma yapılmadan uygulandı. Aktivasyon işlemi; elektrot yüzeyini temizlemek, yüzey alanını genişletmek, elektrokimyasal reaksiyonların hızını artırmak ve analiz duyarlılığını artırmak amacıyla yapıldı (Keskin,2009). Aktivasyonu yapılan KKE molaritesi bilinen ETO etken maddeli analiz hücresinde karıştırma işlemi uygulanarak 0.0V/60sn süresince biriktirme yapıldı. Karıştırma işlemi tamamlandıktan sonra 0.0V-1.6V gerilim aralığında DV ve KDV teknikleri ile her ölçüm sonucu elde edilen voltamogram analiz edilen ilacın redoks süreçleri ile ilgili bilgi verdi. Deneyler laboratuvar koşullarında yapılarak ölçümler üç kez tekrarlandı.

3.4. Gerçek numunelerin analize hazırlanması

ETO etken maddesi içeren 1g/2ml olan efamat enjeksiyonluk çözelti içeren ampul deney tüpüne konularak etanolde çözüldü. Daha sonra optimum koşullar için seçilen PBS (pH: 3.0) destek elektrolit içeren voltametrik hücreye ETO etken maddesi içeren karışım μL düzeyde

eklenerek analiz edildi ve kalibrasyon yöntemiyle kantitatif tayin yapıldı. Deneyler laboratuvar koşullarında yapılarak ölçümler üç kez tekrarlandı.

Sağlıklı bir bireyden 10 mL alınan idrar örneği deney tüpüne konularak bilinmeyen endojen kimyasalları uzaklaştırmak için 5000 rpm hızda 10 dakika santrifüjlendi. 100 µL idrar numunesi daha önce seçilen PBS (pH: 3.0) destek elektrolit çözeltisi ile hacim 10 mL'ye seyreltilerek laboratuvar koşullarında voltamogramlar kaydedildikten sonra idrar numunesi üzerine ETO etken maddesi belirlenen miktarlarda eklenerek voltamogramlar kaydedildi. Ölçümler üç kez tekrarlanmış olup pik akımları ölçülerek geri kazanım hesaplamaları yapıldı.

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

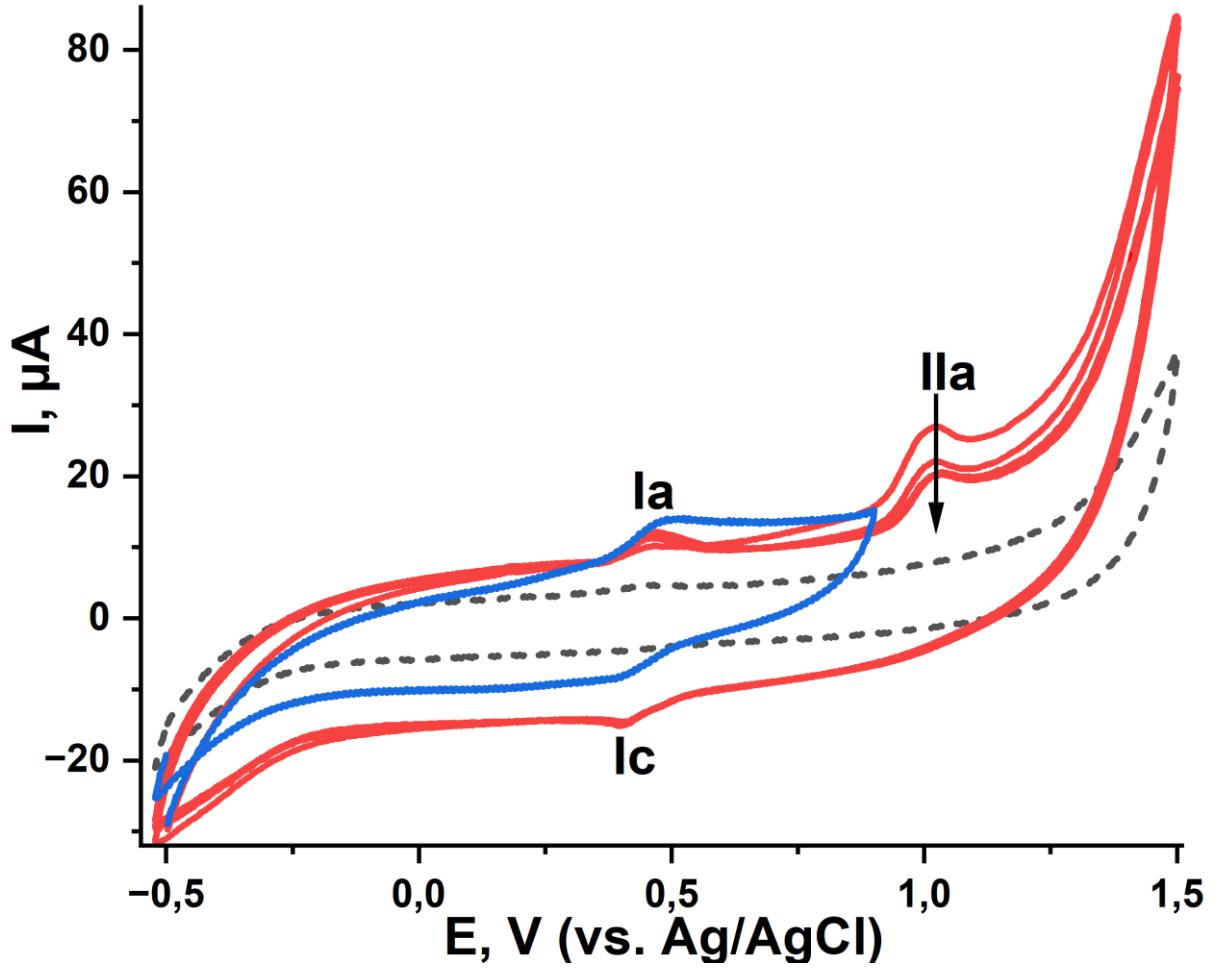
4.1. Etofenamat'ın kurşun kalem elektrot üzerindeki elektrokimyasal davranışın incelenmesi

ETO etken maddesinin pik yapısı ve gerilimi üzerindeki elektrokimyasal değişimlerin saptanması ve değerlendirilmesi amacıyla tek kullanımlık kurşun kalem KKE kullanılarak DV ve KDV teknikleriyle araştırılarak farklı pH ve destek elektrolit çözeltilerinde ölçümler alındı.

4.1.1. Dönüşümlü voltametri

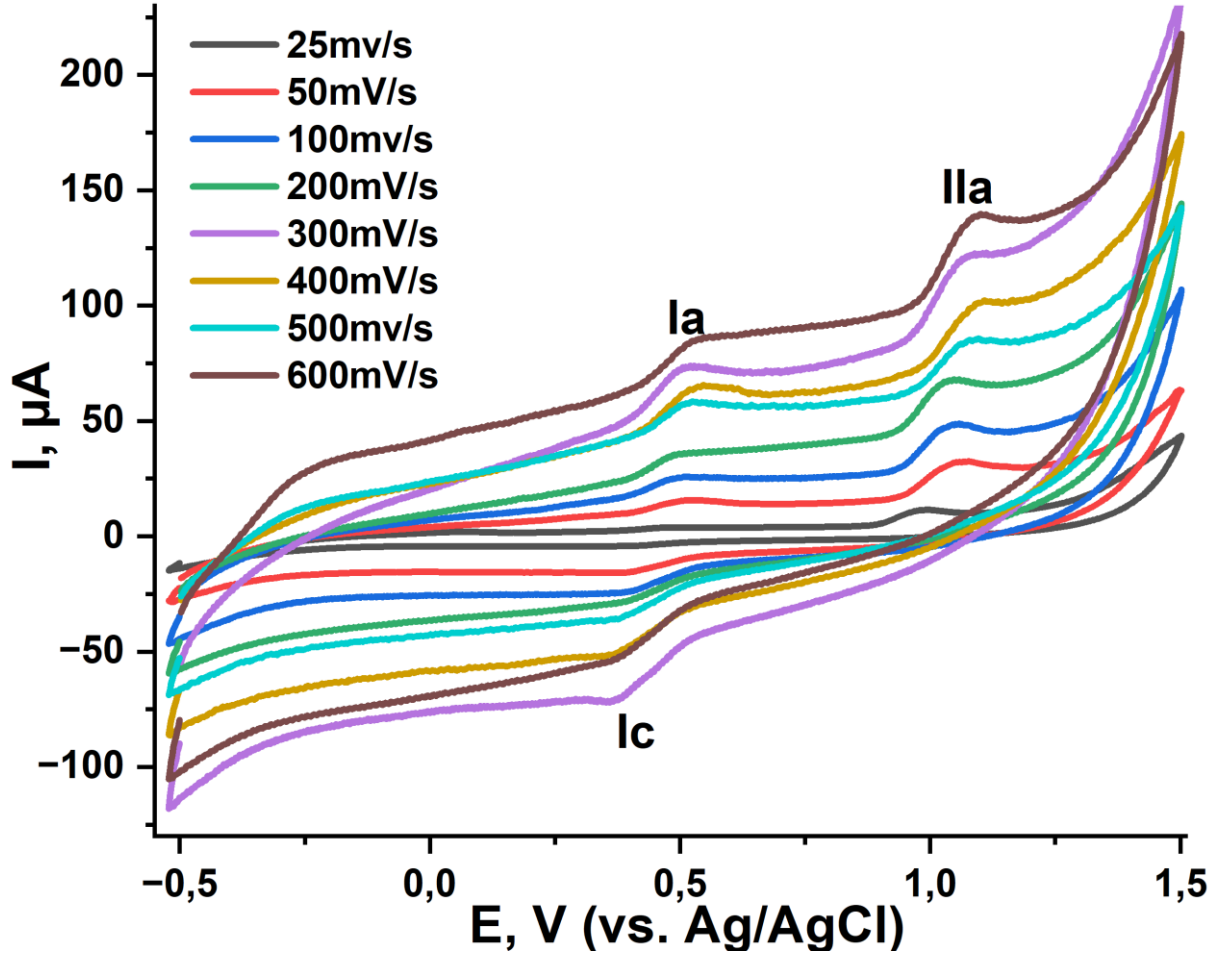
Bu tez çalışmasında KKE ile 1.355×10^{-3} M ETO' nun (PBS tamponu pH: 3.0) içerisinde (0.0 V)- (+1.5 V)- (0.0 V) gerilim aralığında ve (100 mVs^{-1}) gerilim tarama hızında DV' leri alınıp kaydedildi (Şekil 4.1). DV' de tarama hızının değiştirilmesiyle pik yüksekliklerinin tarama hızı ile farklı şekilde değişmesinden dolayı adsorpsiyon, difüzyon ve elektron aktarım reaksiyonu ile birlikte yürüten kimyasal tepkime süreçlerinin anlaşılmasında yararlı bilgiler sunmaktadır.

Şekil 4.1'de PBS (pH: 3.0) tamponu içinde ETO' ya ait dört DV görülmektedir. Voltamogramlar incelendiğinde yaklaşık olarak +0.471 V (Ia) gerilimde tersinir, +1.023 V (IIa) gerilimde tersinmez pik gözlenmiştir. Negatif yönde taramaya devam edildiğinde +0.411 V (Ic) yeni bir indirgenme piki gözlenmiştir. Şekil 4.1 detaylı olarak incelendiğinde -0.5 V ile +1.0 V aralığında ölçüm alındığında Ia pikinin tersinir piki Ic olduğu anlaşılmaktadır. Ayrıca döngü sayısı arttıkça elektrot yüzeyi doygunluğa ulaştığından özellikle IIa pik anodik pik şiddetinin azaldığı görülmektedir.



Şekil 4. 1. 1.355×10^{-3} M ETO'nun PBS (pH: 3.0) tamponunda dört döngülü voltamogramı

ETO'nun elektrokimyasal özelliklerinin incelenmesi için, (0.0 V) -(+1.5 V) -(0.0 V) potansiyel aralığında PBS tamponu (pH: 3.0) içinde 1.355×10^{-3} M ETO çözeltisinin, tarama hızı 25 ile 600 mVs^{-1} aralığında DV'leri alınmış ve Şekil 4.2' de gösterilmiştir.

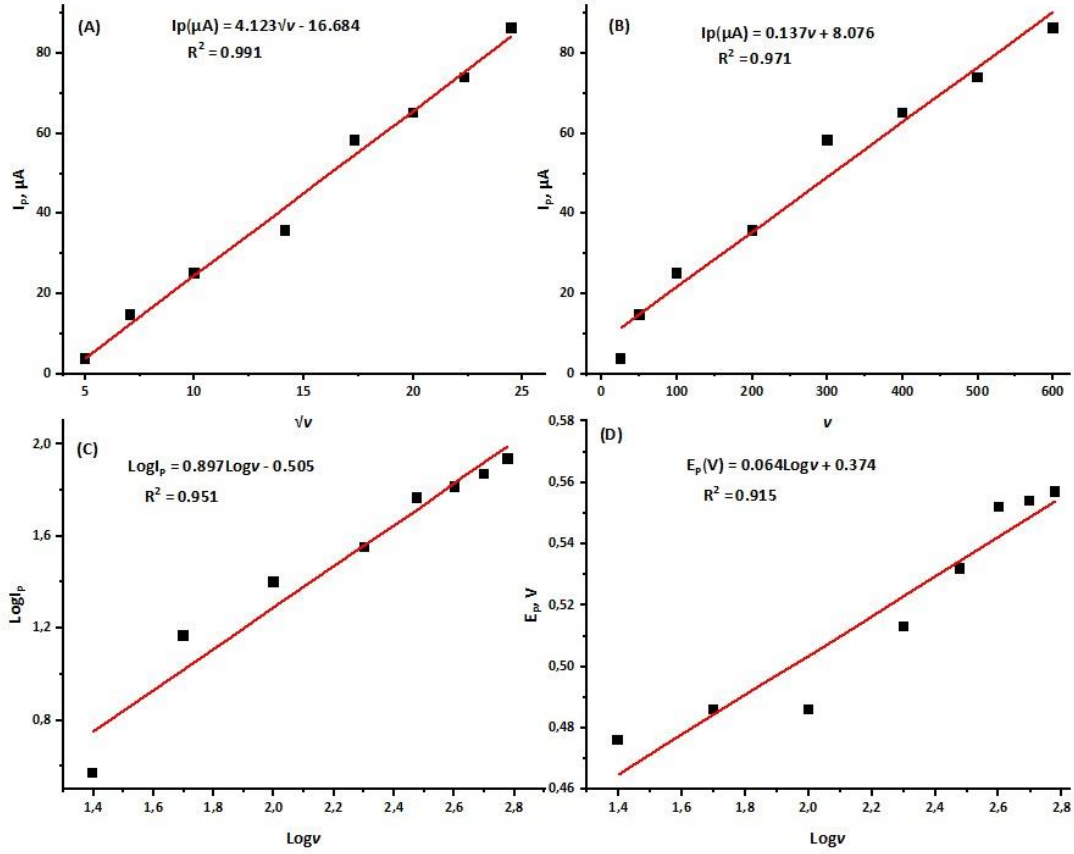


Şekil 4. 2. 1.355×10^{-3} M ETO'nun PBS (pH: 3.0) ortamı ve farklı gerilim tarama hızlarında (25-600 mVs^{-1}) elde edilen DV voltamogramları

Çizelge 4. 1. ETO etken maddesinin Ia'ya ait gerilim tarama hızının voltamogramlardaki pik akımı ve pik gerilimi üzerindeki etkisi. ETO 1.355×10^{-3} M derişimde; Teknik, DV, Destek elektroliti; PBS tamponu (pH: 3.0), elektrot; KKE.

V (mVs^{-1})	I_p (μA)	$\sqrt{v}$ (mVs^{-1})	E_p (mV)	$\text{Log}v$ (mVs^{-1})	$\text{Log}I_p$ (μA)
25	3.713	5.142	0.476	1.398	0.569
50	14.682	7.071	0.486	1.699	1.167
100	25.079	10.084	0.486	2.147	1.399
200	35.717	14.142	0.513	2.301	1.553
300	58.349	17.321	0.532	2.477	1.766
400	65.063	20.000	0.552	2.602	1.813
500	74.035	22.361	0.554	2.699	1.869
600	86.334	24.495	0.557	2.778	1.936

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



Şekil 4. 3. I_1 'e ait ($\sqrt{v}/I_p$), (v/I_p), ($\log v/\log I_p$) ve ($E_p/\log v$) grafikleri

25-600 $mV s^{-1}$ değerleri arasındaki tarama hız gerilimi ve pik akımı arasındaki ilişki sonucunda oluşturulan doğrusallık denklemleri Şekil 4.3'te verilmiştir.

KKE yüzeyinde oluşan elektrokimyasal tepkime mekanizmasını anlamak için farklı tarama hızların da ölçümler alındı. Bu verilerden I_{a1} 'e ait oksidasyon piki alınarak, Şekil 4.3'de gösterilmektedir. Elektrokimyasal olarak olayın difüzyon kontrollü yanıtında, $I_p/\sqrt{v}$ arasındaki bağlantı doğrusal olurken, I_p/v grafiğinin de ise artışın üstel olarak artması beklenir. Ancak adsorpsiyon kontrollü oluşum söz konusu olduğu durumlarda ise, I_p/v eğrisi doğrusaldır ve $\log I_p - \log v$ eğrisinin eğimi ideal olarak 1'e eşit olarak bulunur. Difüzyon kontrollü adsorpsiyonda $\log I_p - \log v$ eğrisinin eğimi 0.5-1 arasında olması beklenirken, tamamen difüzyon kontrollü ise $\log I_p - \log v$ eğrisinin eğimi 0.5'e eşit kabul edilmektedir (Laviron ve Degrand, 1980).

Bu bilgiler ışığında elde edilen veriler yorumlanması ile; I_p/v ilişkisi arasında doğrusallık, $I_p/\sqrt{v}$ arasındaki ilişkide kısmen üstel bir değişim ve $\log I_p - \log v$ arasındaki ilişki de 0.5-1 arasında olması KKE yüzeyinde difüzyon kontrollü adsorpsiyon özellikli bir elektrokimyasal sürecin olabileceğini düşündürmektedir. Şekil 4.1’de mavi voltamogram da ileri tarama sırasında oluşan bir oksidasyon tepkimesi, geri tarama sırasında tersine dönerek gerçekleşmektedir. Bu voltamogram üzerinde simetrik bir tepki gözlenmesine neden olduğundan reaksiyonun tersinir olduğu anlaşılmaktadır. Ayrıca Çizelge 4.2 ve Şekil 4.2 ‘de görüldüğü üzere pik gerilimleri pozitif bölgeye hafifçe kaymıştır.

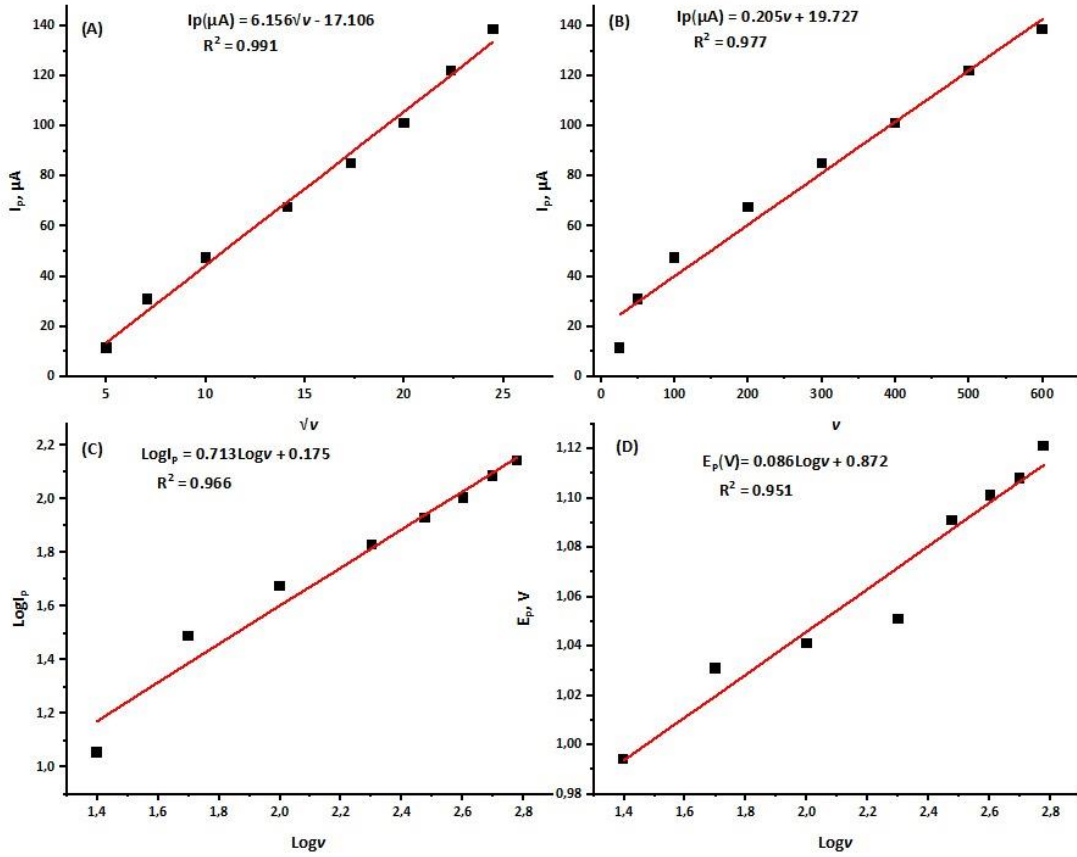
$E_p - \log v$ arasında meydana gelen ilişki aşağıdaki şekilde ifade edilebilir: $E_p(V) = 0,064 \log v$ ($mV s^{-1}$) + 0.374 ($R^2 = 0,915$) Tersinir elektrot işlemi aşağıdaki şekilde ifade edilebilir (Kılıç, 2022). $\Delta E_p = E_{p_c} - E_{p_a} = -\frac{0.059}{n}$, $\Delta E_p = 0.471 - 0.413$; $n = 1.0172$

Bu denklemde n , bir redoks reaksiyonunda aktarılan elektron sayısını ifade etmekte olup n değeri 1.0172 (≈ 1) olarak ve $E_p - \log v$ ilişkisinde yer alan eğim değeri 0,064 hesaplandı.

Çizelge 4. 2. ETO etken maddesinin, II_a ’ya ait gerilim tarama hızının voltogramlarda ki pik akımı ve pik gerilimi üzerindeki etkisi. ETO 1.355×10^{-3} M derişimde; Teknik, DV, Destek elektroliti; PBS tamponu (pH: 3.0), elektrot; KKE

$V (mVs^{-1})$	$I_p (\mu A)$	$\sqrt{v} (mVs^{-1})$	$E_p (mV)$	$\log v (mVs^{-1})$	$\log I_p (\mu A)$
25	11.358	5.014	0.994	1.398	1.055
50	30.762	7.071	1.031	1.699	1.488
100	47.388	10.051	1.041	2.013	1.676
200	67.688	14,142	1.051	2.301	1.831
300	85.235	17,321	1.091	2.477	1.931
400	101.196	20.074	1.101	2.602	2.005
500	122.009	22.361	1.108	2.699	2.086
600	138.672	24.495	1.121	2.778	2.142

Çizelge 4.2. de verilen verilerin kullanılmasıyla ($\sqrt{v}/I_p$), (v/I_p), ($\log v/\log I_p$) ve ($E_p/\log v$) grafikleri Şekil 4.4’de gösterilmiştir. 25-600 $mV s^{-1}$ değerleri arasındaki tarama hız gerilimi ve pik akımı arasındaki ilişki sonucunda oluşturulan doğrusallık denklemleri Şekil 4.4’te verilmiştir.



Şekil 4. 4. IIa 'ye ait ($\sqrt{v}/I_p$), (v/I_p), ($\log v/\log I_p$) ve ($E_p/\log v$) grafikleri

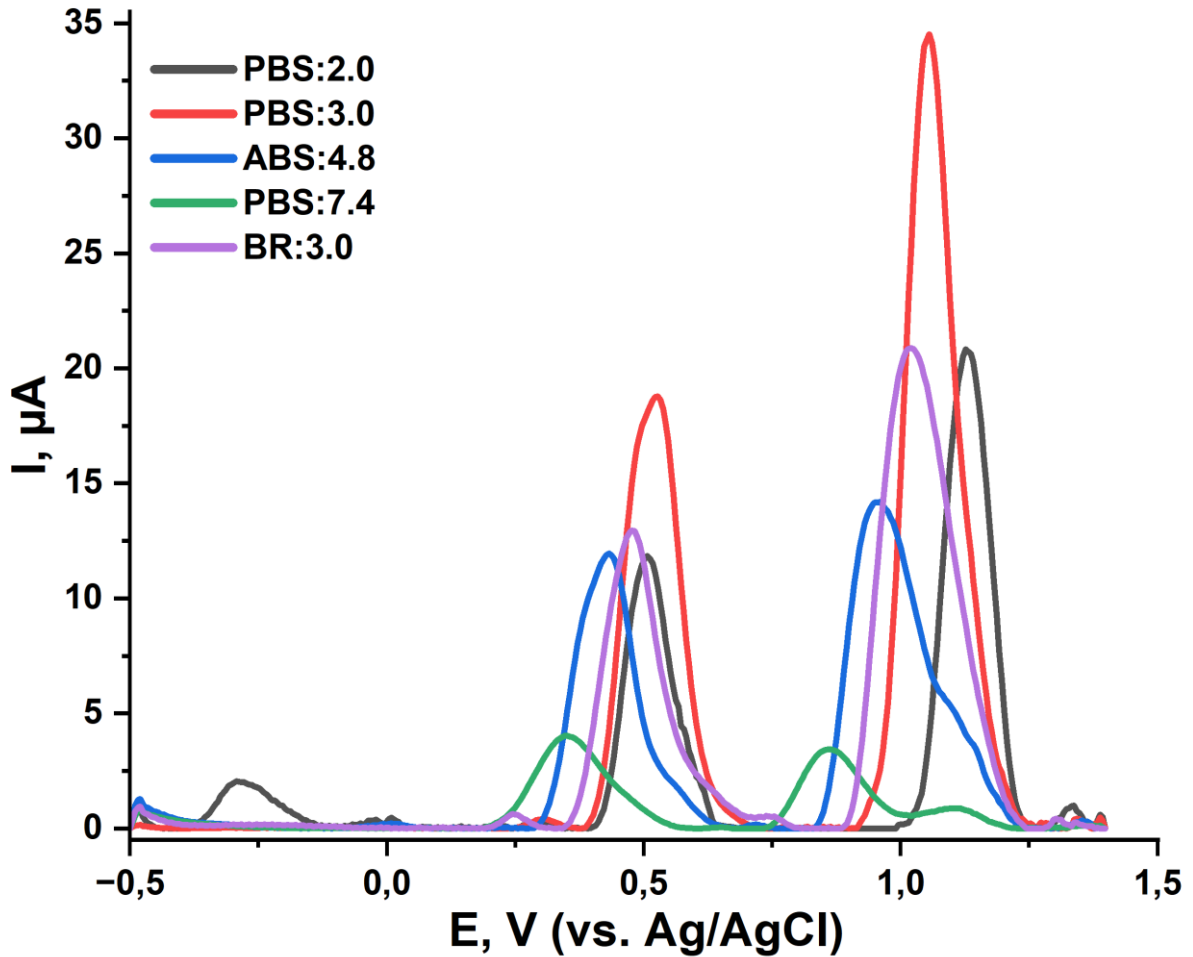
KKE meydana gelen değişimleri kavramak için, farklı tarama hızlarının da IIa'e ait oksidasyon piki alınarak, Şekil 4.4.'te gösterilmektedir. Bu bilgiler ışığında elde edilen veriler yorumlanması ile; I_p/v ilişkisi arasında doğrusallık, $I_p/\sqrt{v}$ arasındaki ilişkide kısmen üstel bir değişim ve $\log I_p - \log v$ arasındaki ilişki de 0.5-1 arasında olması KKE yüzeyinde meydana gelen adsorbsiyon kontrolü bir elektrokimyasal sürecin olabileceğini düşündürmektedir. Öte yandan, Çizelge 4.2'de ve Şekil 4.4'de gösterildiği gibi; 25-600 mV s^{-1} arasında pik gerilimleri pozitif bölgeye hafifçe kaymıştır ve tersinmez bir mekanizma geliştirmiştir.

$E_p - \log v$ arasında meydana gelen ilişki aşağıdaki şekilde ifade edilebilir: $E_p(\text{V}) = 0,086 \log v (\text{mV s}^{-1}) + 0.872$ ($R^2 = 0,951$). E_p ve $\log v$ arasında meydana gelen ilişki, tersinmez elektrot işleminde aşağıdaki şekilde ifade edilebilir (Laviron ve Degrand, 1980). $E_p = E_0 + (2.303RT / \alpha nF) \log (RTk / \alpha nF) + (2.303RT / \alpha nF) \log v$. Bu denklemdeki α , yük aktarım katsayısı ve n , bir redoks reaksiyonunda aktarılan elektron sayısını ifade etmektedir. R ($8.314 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$), T (298 K) ve F (96480 C mol^{-1}) ise bilinen sabitlerdir. $E_p - \log v$ ilişkisinde yer alan eğim değeri 0,086 'dır. Yukarıdaki denklem kullanılarak αn değeri 0,84 olarak hesaplandı. Tam tersinmez elektrot olayında birçok sistem için, $\alpha = 0,5$ olarak kabul edilebilir. Burada, $n = 1,375 (\approx 1)$ değeri bulunur.

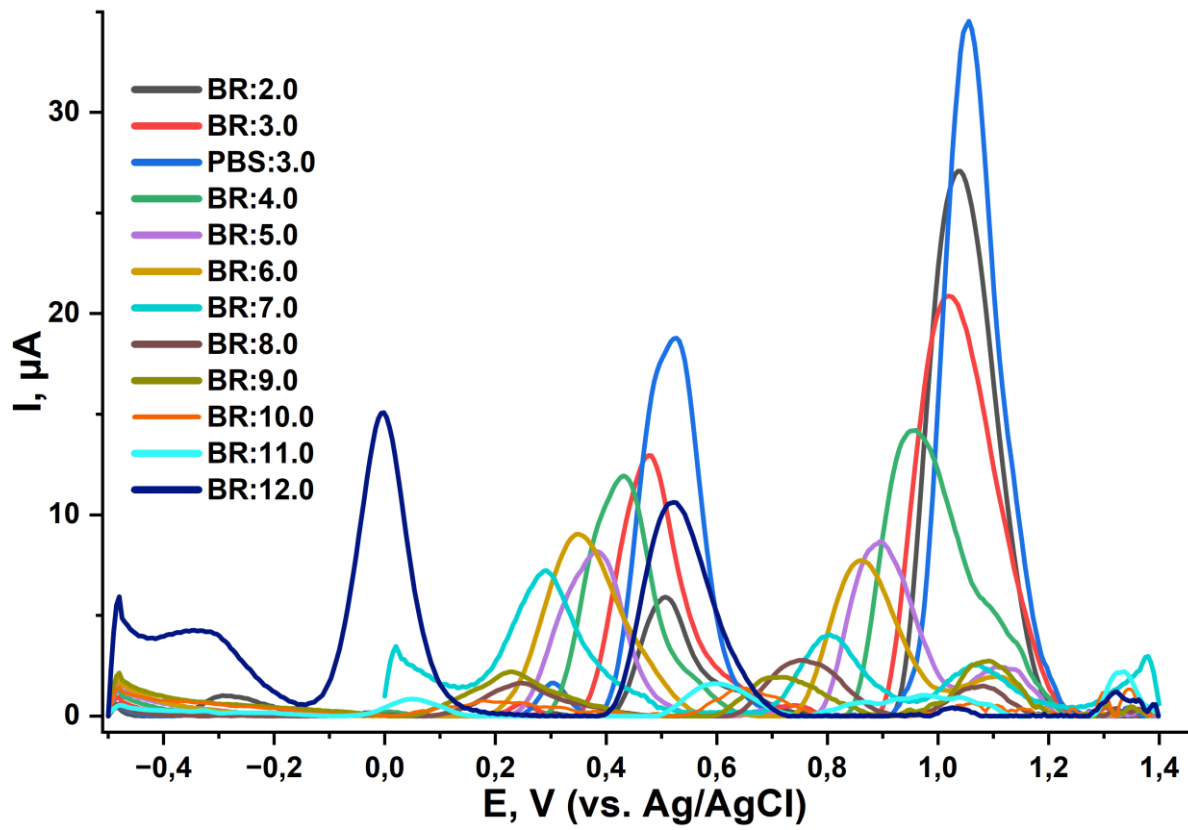
4.1.2. Destek elektroliti ve pH etkisi

Voltametrik bir araştırmada, analit bileşişinin elektrot yzeyindeki elektrokimyasal davranışını açıklamak için kullanılacak destek elektrolitin bileşimi ve pH değerinin belirlenmesi oldukça önemlidir. Destek elektrolit zltisi ve pH'nın pik akımı ve pik gerilimi üzerindeki etkisi, KDV tekniği kullanılarak araştırıldı.

Fosfat tamponlarının voltametrideki önemi, doğru pH seviyelerinin sağlanması, elektrokimyasal reaksiyonların kontrol edilmesiyle ilgilidir. Bu tamponlar, voltametri deneylerinin güvenilirliğini artıran ve doğru sonuçların elde edilmesini sağlayan önemli bir bileşendir. ETO'nun optimum pH'ın belirlenmesi için; PBS (pH 2.0, 3.0, 7.4), ABS (pH 4.8) ve PBS (pH 3.0) tamponları içinde elde edilen KDV eğrileri şekil 4.5'te ve BR tamponu (pH 2.0-12.0) içinde elde edilen KDV eğrileri şekil 4.6'da gösterilmiştir.



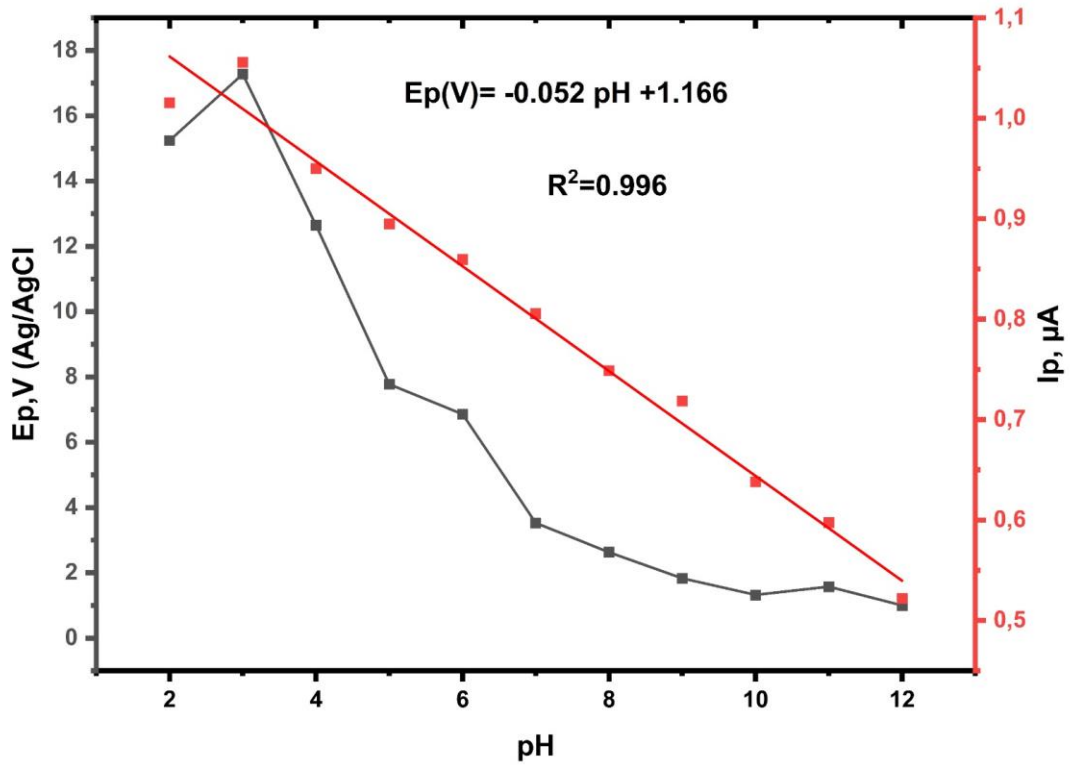
şekil 4. 5. 10 μM ETO PBS (pH: 2.0, 3.0 ve 7.4), ABS (pH: 4.8) ve BR (pH:3.0) tamponları içinde KKE kullanarak elde edilen eğriler. KDV değişkenleri: frekans, 40 Hz; adım gerilimi, 8 mV; amplitüd, 60 mV biriktirme süresi, 60 s; biriktirme gerilimi, -0.3 V.



Şekil 4. 6. 10 µM ETO'nun BR (pH: 2.0-12.0) tamponu ortamında KKE kullanarak elde edilen KDV eğrileri. KDV değişkenleri: frekans, 40 Hz; adım gerilimi, 8 mV; amplitüd, 60 mV biriktirme süresi, 60 s; biriktirme gerilimi, -0.3 V.

Çizelge 4. 3 ETO voltamogramlarındaki pik gerilimi ve pik akımı üzerinde pH'nın etkisi. ETO'nun derişimi, 10 µM; destek elektroliti, BR tamponu; elektrot, KKE; yöntem, KDV

pH (BR)	Ep (V)	Ip (µA)
2	17.278	1.056
3	19.245	1.016
4	12.646	0.950
5	7.782	0.895
6	6.863	0.859
7	3.531	0.806
8	2.633	0.749
9	1.831	0.719
10	1.322	0.638
11	1.581	0.598
12	1.003	0.522

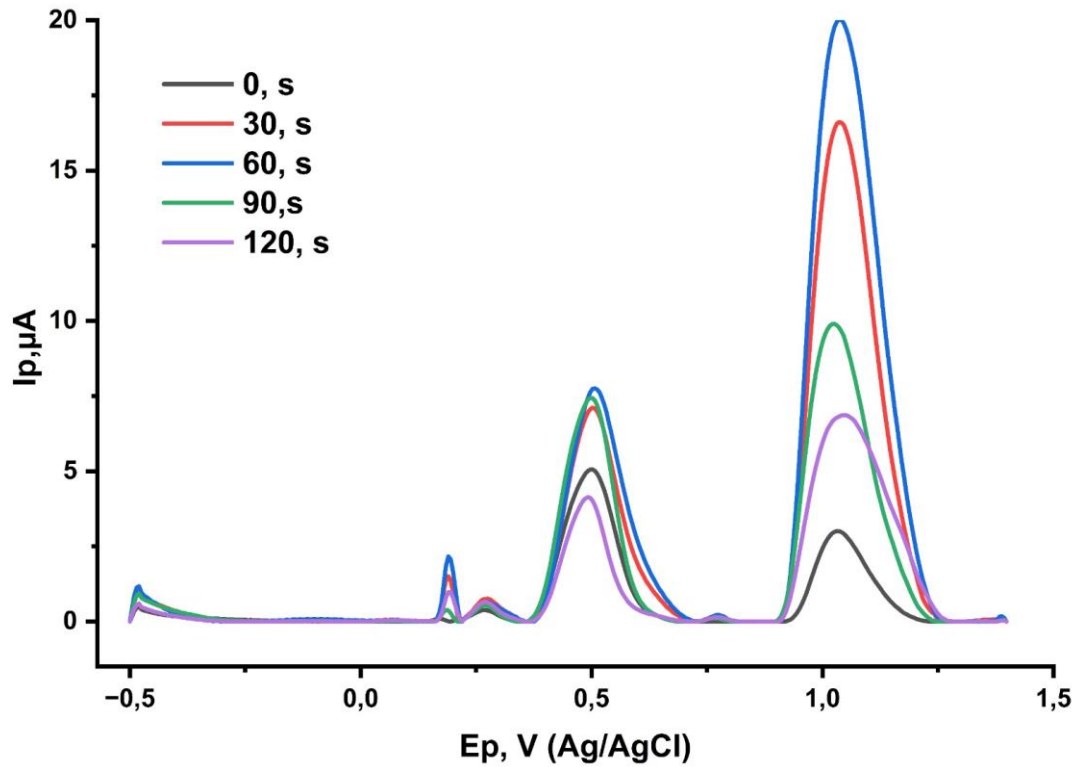


Şekil 4. 7. ETO'nun pik gerilimi (Ep) ve pik akımı (Ip) üzerine pH etkisinin grafikleri

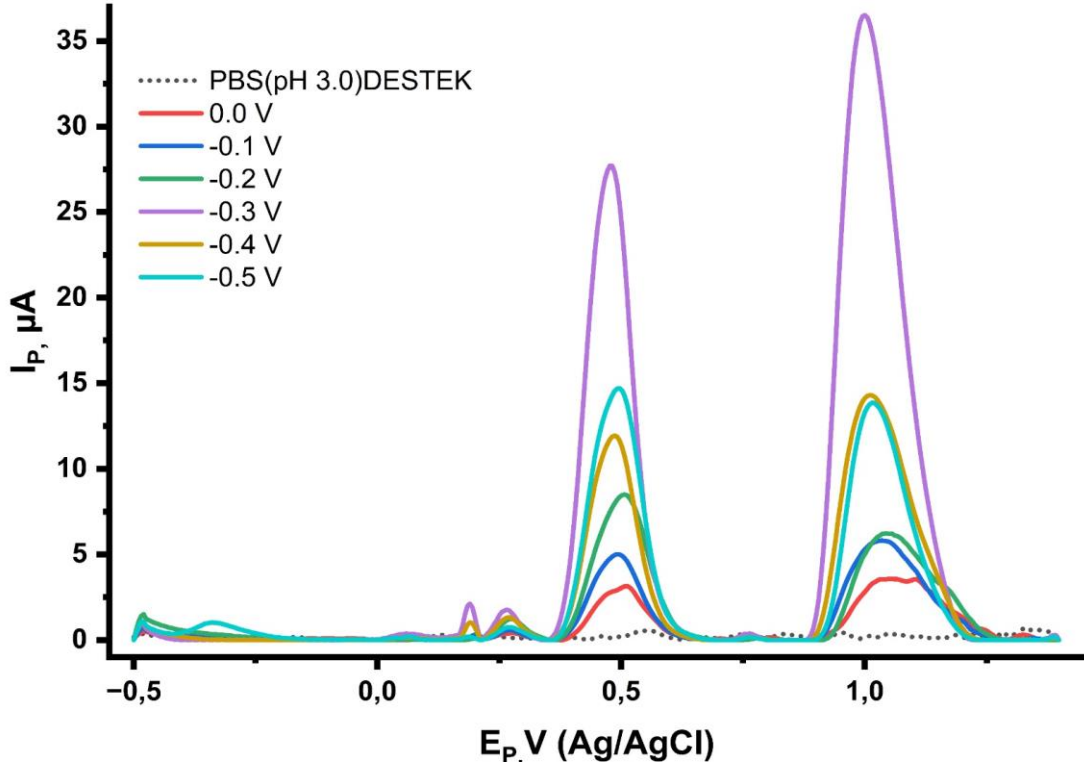
Şekil 4.5 ve Şekil 4.6 detaylı bir şekilde incelendiğinde, pH' nın artmasıyla anodik pik gerilimlerinde negatif değerlere kaymalar gözlenmiştir. Ayrıca Şekil 4.7 incelendiğinde $Ep(V) = -0,052 \text{ pH} + 1,116$ denklemini de dikkate alarak KKE yüzeyinde meydana gelen elektrokimyasal süreçte proton katkısının elektron sayısına eşit sayıda olduğunu göstermektedir. $pH > 3$ olduğu takdirde ETO'ya ait iki yükseltgenme piki gözlenmiştir. Aynı şekilde Şekil 4.5 ve Şekil 4.6 ayrıntılı olarak değerlendirildiğinde en düzgün ve simetrik voltamogramlar PBS (pH: 3.0) ortamında elde edilmiştir. Bununla beraber Şekil 4.5'te sunulan eğrilerde yer alan farklı destek elektrolitlerin olduğu durumda da PBS destek elektrolitin pH: 3.0 değerinin analitik sinyalleri daha duyarlı ve düzgün oldukları açıkça görülmektedir. Bunun sonucu olarak bu tez çalışmasında optimum ortam PBS (pH: 3.0) kabul edilmiştir. Çizelge 4.3'te Ep/pH ilişkisi ve Şekil 4.7 incelendiğinde iki farklı eğim bölgesi görülmektedir. Bu iki eğimli bölge yaklaşık (pH: 3.0) civarında kesişmektedir. Bu kesişim bölgesi ETO'nun pKa değerine karşılık geldiği söylenebilir. En güçlü asitte literatür bilgisi (pKa: 15.12) ve en güçlü bazda (pKa: -2.2) değerleri gözlemlendi (<https://go.drugbank.com/drugs/DB08984>).

4.1.3. Biriktirme/sıyırma koşullarının etkisi

Tezin bu kısmında, ETO etken maddeli ilacın KKE kullanılarak adsorptif özellikleri incelendi. 6.78×10^{-7} M derişimdeki ETO için PBS (pH: 3.0, 5 mM) içerisinde biriktirme süresi (tacc) ve gerilimi (Eacc) şartlarının etkileri incelenmiştir. Eacc değeri 0.0 V’da sabit tutularak biriktirme süresinin sinyal üzerine olan etkisi 0- 120 s aralığında incelendi. Sinyal 60 s değerine kadar arttıktan sonra, düşüş göstermesi elektrot yüzeyinin analit molekülü ile doygun hale geldiğini göstermektedir. Öte yandan sıyırma pik akımı-Eacc ilişkisi 0.0 V ile -0.5V aralığında ve tacc =60 s koşulunda analiz edildiğinde; Eacc ile pik akımı -0.3 V’a kadar arttığı gözlemlendi. -0.3 V biriktirme geriliminden sonra yükseltgenme pik sinyal şiddetinin düştüğü gözlemlendi. Bu inceleme sonucunda tacc= 60 s ve Eacc =-0.3V optimum değer olarak kullanılmaya karar verildi. Biriktirme süresinin etkisi Şekil 4.8 ve gerilimin etkisi Şekil 4.9 ‘da gösterilmektedir.



Şekil 4. 8. 6.78×10^{-7} M derişimdeki ETO için PBS (pH: 3.0, 5 mM) içerisinde biriktirme süresinin etkisi. KD değişkenleri: frekans, 40 Hz; adım gerilimi, 8 mV; amplitüd, 60 mV.



Şekil 4. 9. 6.78×10^{-7} M derişimdeki ETO için PBS (pH: 3.0, 5 mM) içerisinde gerilimin etkisi. KD değişkenleri: frekans, 40 Hz; adım gerilimi, 8 mV; amplitüd, 60 mV.

4.1.4. Kare-dalga değişkenlerinin etkisi

KDV değişkenleri ile en duyarlı ve simetrik voltamogramların oluşması için optimum cihaz parametrelerinin belirlenmesi amacıyla KD parametreleri (kare dalga frekansı, $f = 10-100$ Hz; adım gerilimi, $\Delta E_s = 1-10$ mV; amplitüd, $\Delta E_{KD} = 10-100$ mV) etkisi araştırılmıştır. Elektokimyasal ölçümler 6.78×10^{-7} M ETO içeren optimum PBS (pH: 3.0) 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 8 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 40 Hz'e kadar pik sinyal şiddetinin yükseldiği ve bu değerden sonra pik şiddetinde azalma görülmüştür. Tüm sonuçlar değerlendirildiğinde en uygun KD parametreleri aşağıdaki gibi kabul edilmiştir; $f = 40$ Hz, $\Delta E_s = 8$ mV ve $\Delta E_{KD} = 60$ mV.

ETO bileşiğinin elektrokimyasal analizi için en iyi voltametrik yöntem ile tayinine ilişkin optimum şartlar Çizelge 4.4'te verilmiştir.

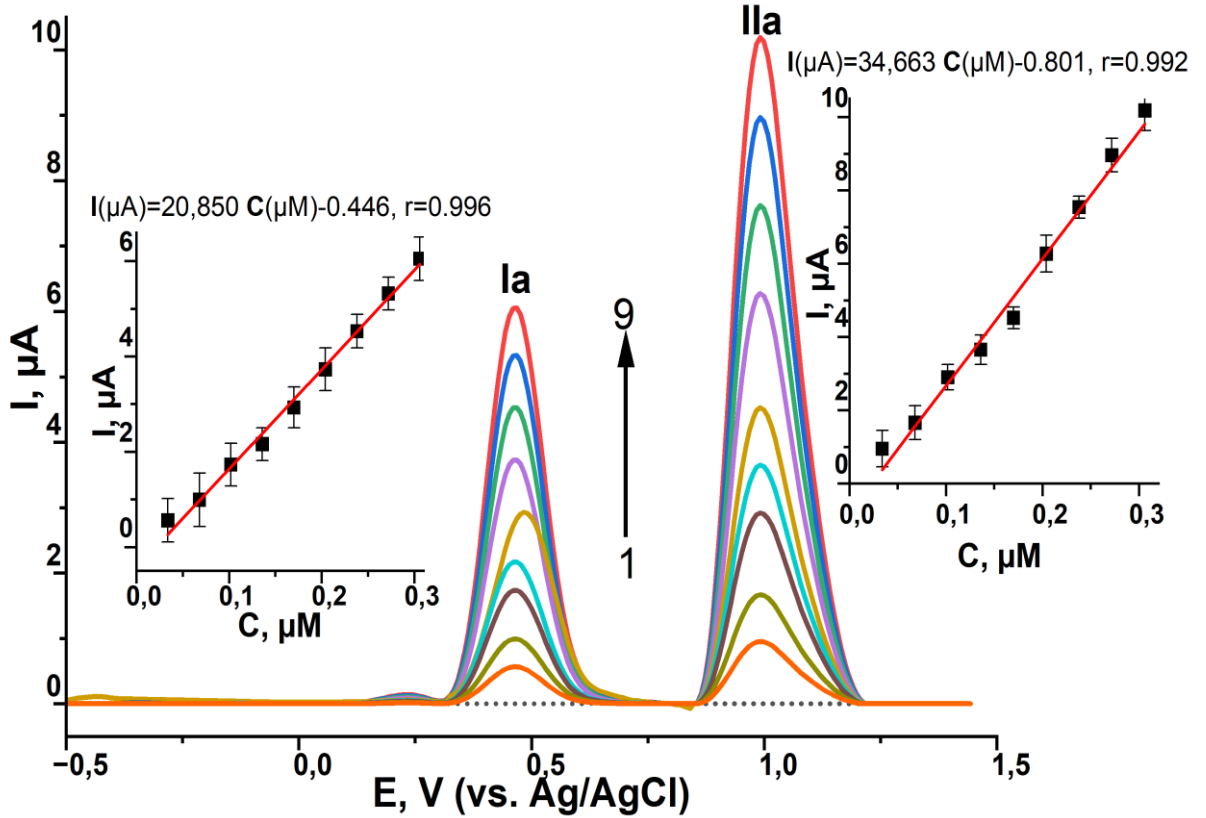
Çizelge 4. 4. ETO etken maddesinin analizi için geliştirilen voltametrik yöntemin optimum parametreleri

Yöntem	KDV
Elektrot	KKE
Destek Elektroliti	PBS tampon (pH: 3.0)
Kare Dalga Değişkenleri	
f	40 Hz
ΔE_s	8 mV
ΔE_{KD}	60 mV

4.1.5. Analitik çalışma koşulları

Bu tez çalışmasında, geliştirilen voltametrik tekniğin KKE üzerinde analitik performans özellikleri çalışma aralığı, duyarlılık ve tekrarlanabilirlik için en uygun PBS (pH: 3.0) ortamında deneyler yapılmıştır.

KKE kullanılarak standart ETO maddesinden optimum koşullarda eklemeler yapılarak KD voltamogramları kaydedildi. Her başarılı ETO eklemesinden sonra KKE üzerinde +1.03 V civarındaki analitik sinyalin düzgün bir şekilde arttığı gözlenmiştir (Şekil 4.10). Analitik sinyalin 0.034 μM ile 0.306 μM arasında doğrusal olarak değiştiği tespit edilmiştir.



Şekil 4. 10. ETO'nun farklı derişimlerinin PBS (pH: 3.0) tamponu içerisinde kaydedilen KD voltamogramları. KD değişkenleri: frekans, 40 Hz; adım gerilimi, 8 mV; amplitüd, 60 mV; biriktirme süresi, 60s; biriktirme gerilimi -0.3 V. Kesikli çizgi, destek elektroliti.

LOD ile LOQ değerleri sırasıyla $0.0011 \mu M$ ($0.406 \mu g L^{-1}$) ve $0.0038 \mu M$ ($1.40 \mu g L^{-1}$) olarak hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlardan görüldüğü üzere KKE üzerinde geliştirilen voltametrik tekniğin iyi bir analitik doğrusallık ve duyarlılığa sahip olduğu söylenebilir.

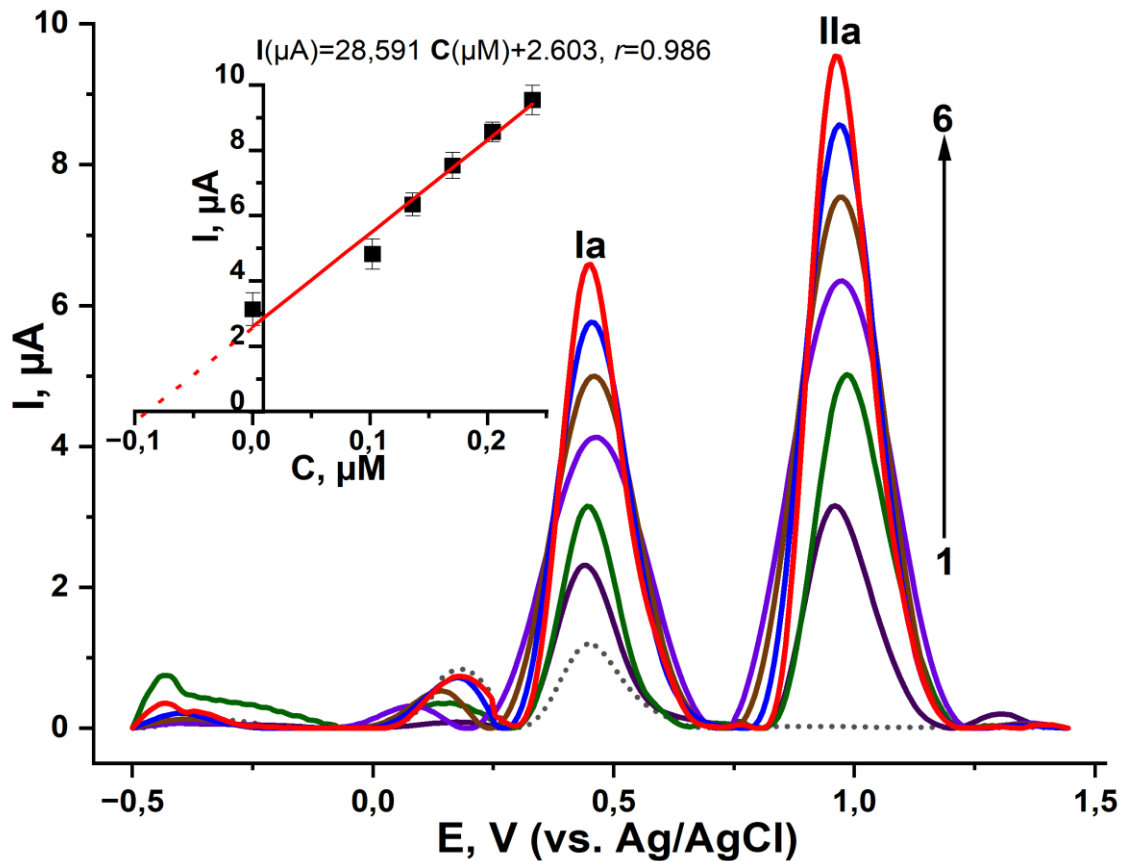
Bu tez çalışmasında geliştirilmiş olan voltametrik yöntemin tekrar edilebilirliğini bulmak amacıyla, KKE yüzeyinde PBS (pH 3.0) ortamında $6.78 \times 10^{-7} M$ ETO çözeltisi, en ideal deney koşullarında hazırlanarak ve aynı gün içinde bu çözeltilerin 9 defa KD voltamogramları alınarak kaydedilmiştir. 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 %3.67 ve % 0.35 olarak hesaplanmıştır.

4.1.6. Gerçek numune analizleri

ETO için geliştirilen yöntem idrar örneklerine, ticari olan ilaç formlarına uygulanabilirliği ve geri kazanım çalışmaları test edilmiştir.

4.1.6.1. İdrar numuneleri

Geliştirilen tekniğin, kesinlik, doğruluk ve geri kazanım çalışmalarıyla kontrol edilmiştir. Ardışık olarak eklemeler yapılarak pik akımlarının ölçülmesi, aynı çözelti üzerine uygulanarak Standart ETO çözeltisinden (0.102-0.238 μM) derişim aralığında doğrusallık sınırını geçmeyecek şekilde eklemeler yapılmış olup, her bir eklemeden sonra tekrar kayıt altına alınmıştır (Şekil 4.11 ve Çizelge 4.5).



Şekil 4. 11. (0.05-0.30 μM) ETO derişimindeki çözeltilerin PBS (pH: 3.0) içerisinde idrar da geri kazanım çalışması. KD değişkenleri: frekans, 40 Hz; adım gerilimi, 8 mV; amplitüd, 60 mV; biriktirme süresi, 60s; biriktirme gerilimi -0.3 V.

Çizelge 4. 5 Standart katma yöntemi kullanılarak idrar numunelerinde ETO'nun analiz bulguları

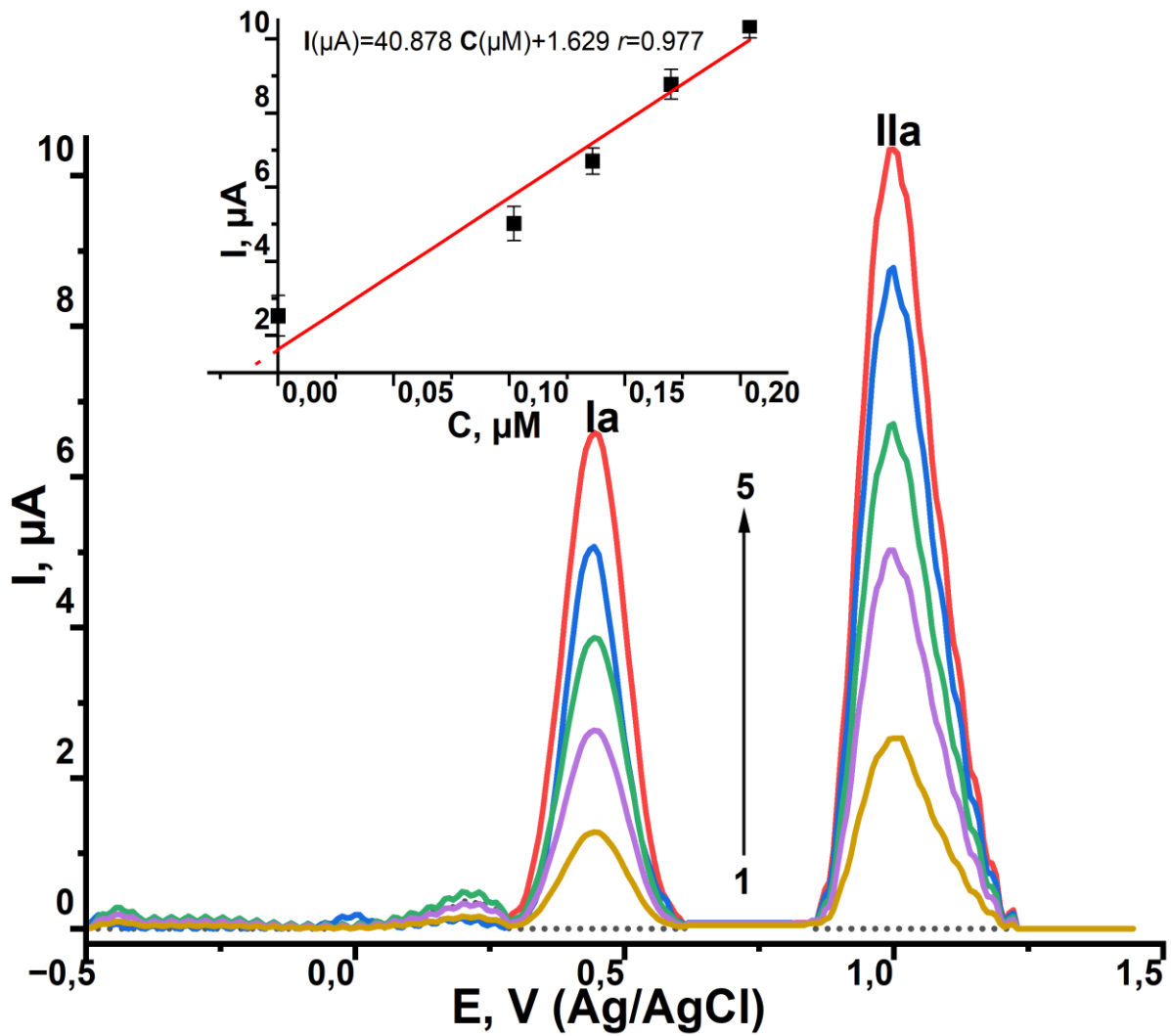
Eklenen ^a (μM)	Bulunan ^{a,b} (μM)	Geri kazanım% $\pm$ %BSS
0	0.091	± 2.78
0.102	0.188	95.20 ± 3.36
0.204	0.287	96.40 ± 2.68

^aAnaliz edilen çözeltideki son derişim

^bDeğerler beş analizin ortalamasıdır

4.1.6.2. Flakon çözeltileri

Ticari ilaç şekline yöntemin uygulamasında eczanelerden temin edilen Efamat ampul (1g/2mL) alındı. Bölüm 3.2.1.'de belirtildiği gibi flakon etil alkolde çözülerek, belirlenen koşullar altında çözeltilerin voltamogramları kaydedildi. Standart katma yöntemi kullanılarak elde edilen flakon ilaç şekillerindeki voltamogramlar Şekil 4.12'de sunulmuştur. Elde edilen sonuçlar çizelge 4.6'da özetlenmiştir. Elde edilen sonuçlar gösteriyor ki , % 94 - % 107 aralığındaki kazanımla KKE üzerinde geliştirilen voltametrik yöntemin doğruluğunun bilimsel açıdan geçerli olduğunu göstermektedir.



Şekil 4. 12. Flakon örneğinin PBS tamponu (pH: 3.0) ortamında kaydedilen akım eğrileri. KD değişkenleri: frekans, 40 Hz; adım gerilimi, 8 mV; amplitüd, 60 mV; biriktirme süresi, 60s; biriktirme gerilimi -0.3 V.

Çizelge 4. 6. Standart katma yöntemi kullanılarak Efamat ampul (1g/2mL)'de ETO'nun analiz bulguları

Eklenen^a (µM)	Bulunan^{a,b} (µM)	Geri kazanım% ± %BSS
0	0.041	± 2.78
0.102	0.134	94.50 ± 3.47
0.204	0.260	107.20 ± 2.85

^aAnaliz edilen çözeltideki son derişim

^bDeğerler beş analizin ortalamasıdır

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

ETO'nun farklı ortamlarda analizi ile ilgili yapılan çoğu çalışma 2.3'te belirtildiği gibi spektroskopik ve kromatografik yöntemler kullanılarak gerçekleştirilmiştir. En iyi yaptığımız literatür taramasına göre ETO'nun miktar tayini ve elektrokimyasal özelliklerinin araştırıldığı herhangi bir elektrokimyasal temelli çalışmaya rastlanılmamıştır.

Tez kapsamında ETO etken maddeli ilacın belirlenen koşullarda elektrokimyasal özelliklerinin incelenmesinde iyi bir analitik doğrusallık ve duyarlılığa sahip olduğu için KKE pozitif etki göstermiştir. Asetat tamponu (pH: 4.8), fosfat tamponu (pH: 3.0, 4.0, 7.4 ve 9.0) ile BR tamponları (2.0-12.0) en uygun ortamı belirlemek amacıyla kullanılmıştır. Deneysel çalışmalar sonucunda keskin, duyarlı pikler vermesi nedeniyle PBS (PH: 3.0)'nin en uygun tampon olarak seçilmiştir. KDV ile yapılan çalışmalar sonucunda $f = 40$ Hz, $\Delta E_s = 8$ mV ve $\Delta E_{KD} = 60$ mV optimum cihaz parametreleri olarak belirlenmiştir. ETO'nun $0.034 \mu\text{M}$ ile $0.306 \mu\text{M}$ arasında doğrusal çalışma aralığı vermekte olup LOD ile LOQ değerleri sırasıyla $0.0011 \mu\text{M}$ ($0.0029 \mu\text{g mL}^{-1}$) ve $0.0038 \mu\text{M}$ ($0.0102 \mu\text{g mL}^{-1}$) olarak hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlara göre KKE üzerinde geliştirilen voltametrik tekniğin iyi bir analitik doğrusallık ve duyarlılığa sahip olduğu söylenebilir.

Tez kapsamının devamında ETO ya ait dört döngülü voltamogramda (Şekil 4.1) I_a ($13.330 \mu\text{A}$ ve 0.471 V) akım ve gerilimde tersinir, II_a ($26.880 \mu\text{A}$ ve 1.023 V) akım ve gerilimde tersinmez pik gözlenmiş olup pik gerilimler pozitif bölgeye doğru kaydığı görülmektedir. DV ile $25-600 \text{ mVs}^{-1}$ tarama hızları arasında optimize edilmiş cihaz parametreleri ile PBS tamponu (pH: 3.0) ortamında DV voltamogramları, kinetik olarak araştırılmıştır. Bu bilgiler ışığında I_a ve II_a 'e ait elde edilen veriler yorumlandığında I_p/v ilişkisi arasında doğrusallık, $I_p/\sqrt{v}$ arasındaki ilişkide kısmen üstel bir değişim ve $\log I_p - \log v$ arasındaki ilişki de 0.5-1 arasında olması KKE yüzeyinde adsorbsiyon kontrollü bir elektrokimyasal sürecin olabileceğini göstermektedir (Çizelge 4.1'de ve Şekil 4.3, Çizelge 4.2'de ve Şekil 4.4'de). Aynı zamanda idrar numuneleri ve flakon çözeltilerinin analizi sonucu geri kazanım sonuçlarının yüksek yüzdeli olduğu belirlenmiştir (Çizelge 4.5 ve Çizelge 4.6).

KKE kullanılarak geliştirilen bu yöntemin özgünlük, düşük tespit limiti sunması, hızlı, duyarlı ve çalışma elektrodunun tek kullanımlık ve çevre dostu olması nedeniyle spektroskopik ve kromatografik yöntemlere alternatif olarak kullanılabilir.

KAYNAKLAR

- Altunkaynak, Y., Yavuz, Ö., & Levent, A., 2021, Firstly electrochemical examination of vildagliptin at disposable graphite sensor: Sensitive determination in drugs and human urine by square-wave voltammetry. *Microchemical Journal*, 170, 106653.
- Armağan, B., 2022, Parasetamol'ün Camısı Karbon ve Kalem Grafit Elektrotlar Yüzeyinde Kantitatif Tayini İçin Voltametrik Tekniklerin Kullanımı (Master's thesis, *Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*).
- Aslan, M., 2019, Okzaliptinin elektrokimyasal özellikleri ve miktar tayini (Master's thesis, *Batman Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*).
- Atay, B., 2022, Kurşun kalem elektrot ile etoposide'nin elektrokimyasal özelliklerinin incelenmesi ve miktar tayini (Master's thesis, *Batman Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü*).
- Bond, A. M., Kratsis, S., Newman, O. M. G., & Pfund, B. V., 1997, Off-line and on-line differential pulse anodic stripping voltammetric techniques for the determination of antimony (iii) and antimony (v) in zinc plant electrolyte. *Electroanalysis*, 9(1), 13-18.
- 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.
- Chlud, K., 1999, Use of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in aggravated and decompensated arthroses. *Wiener Medizinische Wochenschrift (1946)*, 149(19-20), 546-547.
- Çetinkol, T., 2015, Nafazolin hidroklorür''ün elektrokimyasal davranışı ve adsorptif sıyırma yöntemi ile tayini (Master's thesis, *Namık Kemal Üniversitesi*).
- Dannhardt, G., Laufer, S., & Lehr, M., 1988, HPLC determination of etofenamate and flufenamic acid in biological material. *Clinical chemistry*, 34(12), 2580-2581.
- David, I. G., Buleandă, M., Popa, D. E., Bercea, A. M., & Ciucu, A. A., 2022, Simple electrochemical chloramphenicol assay at a disposable pencil graphite electrode by square wave voltammetry and linear sweep voltammetry. *Analytical Letters*, 55(10), 1531-1548.
- Demir, Y., Duran, H. E., Durmaz, L., Taslimi, P., Beydemir, Ş., & Gulçin, İ., 2020, The influence of some nonsteroidal anti-inflammatory drugs on metabolic enzymes of aldose reductase, sorbitol dehydrogenase, and α -glycosidase: a perspective for metabolic disorders. *Applied biochemistry and biotechnology*, 190, 437-447.
- Demirtaş, Ç., Fenazopridin hidroklorürün poli (p-aminobenzen sülfonik asit)-modifiye camısı karbon elektrotta ilaç dozaj formlarından miktarının belirlenmesi (Master's thesis, *Fen Bilimleri Enstitüsü*).
- Eisele, A. P. P., Valezi, C. F., & Sartori, E. R., 2017, Exploiting the high oxidation potential of carisoprodol on a boron-doped diamond electrode: An improved method for its

- simultaneous determination with acetaminophen and caffeine. *Analyst*, 142(18), 3514-3521.
- Ensafi, A. A., Taei, M., & Khayamian, T., 2009, A differential pulse voltammetric method for simultaneous determination of ascorbic acid, dopamine, and uric acid using poly (3-(5-chloro-2-hydroxyphenylazo)-4, 5-dihydroxynaphthalene-2, 7-disulfonic acid) film modified glassy carbon electrode. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 633(1), 212-220.
- Gumustas, M., Tuba Sengel-Turk, C., Badilli, U., Amasya, G., Ozkan, S. A., & Tarimci, N., 2017, Optimization of stability indicating LC method for the sensitive in vitro determination from solid lipid nanoparticles and ex vivo analysis from rat skin of etofenamate. *Current Pharmaceutical Analysis*, 13(1), 63-71.
- Güven, E., 2015, Karvedilol'ün elektrokimyasal özelliklerinin incelenmesi ve tayini için elektrokimyasal yöntem geliştirilmesi (Master's thesis, *Namık Kemal Üniversitesi*).
- Henden E., Gökçel H.İ., Ertaş F.N., 2001, Eser Analiz Yaz Okulu, *Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Analitik Kimya Anabilimdalı*, İzmir, s: 151 – 160.
- Jacobi, H., Breier, P., Dell, H. D., & Lorenz, D., 1977, Pharmacology and toxicology of etofenamate. 1st Communication (author's transl). *Arzneimittel-forschung*, 27(6B), 1326-1333.
- Kachoosangi, R. T., & Compton, R. G., 2007, A simple electroanalytical methodology for the simultaneous determination of dopamine, serotonin and ascorbic acid using an unmodified edge plane pyrolytic graphite electrode. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 387, 2793-2800.
- Kayaalp, S. O., 2012, *Akılcı tedavi yönünden tıbbi farmakoloji*. Pelikan Yayıncılık.
- Keskin, E., 2009, Polisiklik Aromatik Hidrokarbonlardan Benzo [a] piren ve 7, 12-Dimetilbenz [a] antrasen'in Kalem Grafit Elektrot Kullanarak Adsorptif Sıyırma Voltametrisi Yöntemiyle Redoks Özelliklerinin İncelenmesi ve Miktar Tayini (doktora tezi). *Yüzüncü Yıl Üniversitesi*, Van.
- Keskin, E., Yardım, Y., & Şentürk, Z., 2010, Voltammetry of Benzo [a] pyrene in aqueous and nonaqueous media: adsorptive stripping voltammetric determination at pencil graphite electrode. *Electroanalysis: An International Journal Devoted to Fundamental and Practical Aspects of Electroanalysis*, 22(11), 1191-1199.
- Kılıç, A., 2022, Kalem grafit elektrot kullanılarak edoksaban etken maddesinin elektrokimyasal davranışları ve miktar tayini için voltametrik yöntem uygulaması (Master's thesis, *Batman Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü*).
- 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*).

- Levent, A., Yardim, Y., & Senturk, Z., 2009, Voltammetric behavior of nicotine at pencil graphite electrode and its enhancement determination in the presence of anionic surfactant. *Electrochimica Acta*, 55(1), 190-195.
- Levent, A., Keskin, E., Yardim, Y., & Şentürk, Z., 2011, Electrooxidation of thiourea and its square-wave voltammetric determination using pencil graphite electrode. *Reviews in Analytical Chemistry*, 30(1), 45-51.
- Levent, A., 2017, Voltammetric behavior of acebutolol on pencil graphite electrode: highly sensitive determination in real samples by square-wave anodic stripping voltammetry. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 14, 2495-2502.
- Levent, A., & Önal, G., 2018, Application of a pencil graphite electrode for voltammetric simultaneous determination of ascorbic acid, norepinephrine, and uric acid in real samples. *Turkish Journal of Chemistry*, 42(2), 460-471.
- Li, Y., Liu, D., Meng, S., Zhang, J., Li, L., & You, T., 2021, Regulation of Ru (bpy) 3²⁺ electrochemiluminescence based on distance-dependent electron transfer of ferrocene for dual-signal readout detection of aflatoxin B1 with high sensitivity. *Analytical Chemistry*, 94(2), 1294-1301.
- Moraes, J. T., Salamanca-Neto, C. A. R., Eisele, A. P. P., Coldibeli, B., Ceravolo, G. S., & Sartori, E. R., 2019, Fast and sensitive simultaneous determination of antihypertensive drugs amlodipine besylate and ramipril using an electrochemical method: application to pharmaceuticals and blood serum samples. *Analytical Methods*, 11(31), 4006-4013.
- 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.
- Özer, M., 2019, Kurşun kalem elektrot ile podofilotoksin' in elektroanalitik özelliklerinin incelenmesi ve miktar tayini (Master's thesis, *Batman Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*).
- Öztekin, Y., 2008, Camsı karbon elektrot yüzeyine çeşitli fenantrolin türevlerinin modifikasyonu, yüzey karakterizasyonu, elektrokimyasal ve spektroskopik özelliklerinin incelenmesi (doktora tezi). *Selçuk Üniversitesi, Konya*.
- Skoog, D. A., Kılıç, E., Yılmaz, H., West, D. M., Holler, J. F., & Crouch, S. R., 1999, *Analitik kimya temelleri*. Bilim Yayıncılık.
- Skoog, D. A., West, D. M., Holler, F. J., & Crouch, S. R., 2013, *Fundamentals of analytical chemistry*. Cengage learning.
- Teşkilatı, D. P., & Komisyonu, S. H. E. Ö. İ., 2001, *Sekizinci Beş Yıllık Kalkınma Planı Sağlık Hizmetlerinde Etkinlik Özel İhtisas Komisyonu Raporu*. DPT.
- Wang, J., & Kawde, A. N., 2001, Pencil-based renewable biosensor for label-free electrochemical detection of DNA hybridization. *Analytica Chimica Acta*, 431(2), 219-224.

- Wang, J., Kawde, A. N., & Sahlin, E., 2000, Renewable pencil electrodes for highly sensitive stripping potentiometric measurements of DNA and RNA. *Analyst*, 125(1), 5-7.
- Wildgoose, G. G., Banks, C. E., Leventis, H. C., & Compton, R. G., 2006, Chemically modified carbon nanotubes for use in electroanalysis. *Microchimica Acta*, 152, 187-214.
- Wishart, D. S., Feunang, Y. D., Guo, A. C., Lo, E. J., Marcu, A., Grant, J. R., ... & Wilson, M., 2018, DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018, *Nucleic acids research*, 46(D1), D1074-D1082.
- 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.
- Zoski, C. G. (Ed.), 2006, *Handbook of electrochemistry*. Elsevier

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Aysel YURDEM
Uyruğu : TC

EĞİTİM

Derece	Adı, İlçe, İl	Bitirme Yılı
Üniversite	: Van, Yüzüncü Yıl Üniversitesi	2011
Yüksek Lisans	: Batman Üniversitesi	2023
Doktora	:	

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görevi
2012	Uğur Dershane /Batman	Kimya Öğretmeni
2014	Final Dershane /Batman	Kimya Öğretmeni
2015	Fen Bilimleri Temel Lisesi/Batman	Kimya Öğretmeni
2018	Mezopotamya MTAL	Kimya Öğretmeni

YABANCI DİLLER: İngilizce