



T.C.
NECMETTİN ERBAKAN
ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



PEDİATRİK ŞURUPLARDA PARASETAMOL
TAYİNİ İÇİN KARBONSU
ELEKTROKİMYASAL SENSÖR ELEKTROT
GELİŞTİRİLMESİ

Nesim İSLAMOĞLU

DOKTORA TEZİ

Kimya Ana Bilim Dalı

Ocak-2024
KONYA
Her Hakkı Saklıdır

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

Nesim İSLAMOĞLU

Ocak/2024

ÖZET

DOKTORA TEZİ

PEDİATRİK ŞURUPLARDA PARASETAMOL TAYİNİ İÇİN KARBONSU ELEKTROKİMYASAL SENSÖR ELEKTROT GELİŞTİRİLMESİ

Nesim İSLAMOĞLU

Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Ana Bilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Ayşen DEMİR MÜLAZIMOĞLU

2024, 131 Sayfa

Jüri

Prof. Dr. Ayşen DEMİR MÜLAZIMOĞLU

Prof. Dr. Ecir YILMAZ

Prof. Dr. İbrahim Ender MÜLAZIMOĞLU

Prof. Dr. Semahat KÜÇÜKKOLBAŞI

Prof. Dr. Mustafa TOPKAYA

Bu çalışmada, parasetamol tayini altı farklı elektrot kullanılarak incelenmiştir. Parasetamol genellikle ateş düşürücü ve iltihap önleyici bir ilaç olarak bilinir ve tıp alanında geniş bir kullanıma sahiptir. Uzun süreli sürekli kullanımda aşırı doz alındığında metabolitler birikir, böbrekleri ve karaciğeri etkileyebilir. Bu çalışmada ilk olarak sülfürik asit içerisinde hazırlanmış olan guanin kullanılmıştır. Çalışmada, camısı karbon ve kalem grafit elektrot yüzeyine guanin modifikasyonu için dönüşümlü voltametri tekniği kullanılmıştır. Ardından, bu elektrotların karakterizasyonu, dönüşümlü voltametri, doğrusal taramalı voltametri, elektrokimyasal impedans spektroskopisi ve taramalı elektron mikroskopisi teknikleri kullanılarak incelenmiştir. Parasetamol tayini, diferansiyel puls voltametri tekniği ile guanin modifiye edilmiş camısı karbon ve kalem grafit elektrot yüzeyinde Britton-Robinson tampon çözeltisinde hazırlanan parasetamol çözeltisi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tayin için optimum şartlar, guanin modifiye edilmiş camısı karbon elektrot için pH 5,0 ve kalem grafit elektrot için ise pH 2,0 olarak belirlenmiştir. Guanin modifiye camısı karbon ve kalem grafit elektrotlar için çalışma aralıkları sırasıyla 2,5-20 μM ve 2,5-35 μM olarak belirlenmiştir.

Benzer adımlar izlenerek, ikinci bileşen olan sülfürik asit içerisinde hazırlanan traneksamik asit, dönüşümlü voltametri tekniği kullanılarak modifiye edilmiş camısı karbon ve kalem grafit elektrot yüzeyinde parasetamolün tayini amacıyla kullanılmıştır. Elektrotların karakterizasyonları, dönüşümlü voltametri, doğrusal taramalı voltametri, elektrokimyasal impedans spektroskopisi ve taramalı elektron mikroskopisi teknikleri kullanılarak yapılmıştır. Diferansiyel puls voltametri tekniği kullanılarak, traneksamik asit modifiye edilmiş camısı karbon ve kalem grafit elektrot ile parasetamol tayini Britton-Robinson tampon çözeltisi içerisinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmada optimum şartlar, traneksamik asit modifiye edilmiş camısı karbon elektrot için pH 3,0 ve kalem grafit elektrot için pH 11,0 olarak

belirlenmiştir. Traneksamik asit modifiye camısı karbon ve kalem grafit elektrotlar için çalışma aralıkları sırasıyla 25-80 μM ve 15-50 μM olarak belirlenmiştir.

Glisin'in camısı karbon ve kalem grafit elektrot yüzeyine modifikasyonu parasetamol tayini için en iyi sonuçları vermiştir. Glisin, pH 6,2 fosfat tampon çözeltisinde hazırlanmıştır. Glisin modifiye camısı karbon ve kalem grafit elektrot, elektrot yüzeyinde glisin'in dönüşümlü voltametri tekniği kullanılarak polimerizasyonu ile elde edilmiştir. Bu elektrotların da karakterizasyonları dönüşümlü voltametri, doğrusal taramalı voltametri, elektrokimyasal impedans spektroskopisi ve taramalı elektron mikroskopisi teknikleri kullanılarak yapılmıştır. Diferansiyel puls voltametri tekniği ile polyglisin modifiye edilmiş camısı karbon ve kalem grafit elektrot yüzeylerinde parasetamol tayini Britton Robinson tampon çözeltisi içerisinde gerçekleştirilmiştir. Çalışma için optimum şartlar, polyglisin modifiye camısı karbon elektrot için pH 5,0 ve kalem grafit elektrot için pH 2,0 olarak belirlenmiştir. Parasetamol tayini için çalışma aralıkları sırasıyla 0,075-20 μM ve 0,1-20 μM olarak belirlenmiştir. Ayrıca, parasetamol tayininin polyglisin modifiye camısı karbon elektrot yüzeyinde tayinine ait interferans etkileri incelenmiştir. Diferansiyel puls voltametri tekniği kullanılarak parasetamol tayini, polyglisin modifiye camısı karbon elektrot ile başarılı bir şekilde 6 farklı pediatrik şurup numunesinde gerçekleştirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Diferansiyel Puls Voltametri, Dönüşümlü Voltametri, Glisin, Guanin, Traneksamik Asit, Parasetamol, Karbon Esaslı Elektrot.

ABSTRACT

Ph.D THESIS

DEVELOPMENT OF CARBON-BASED SENSOR ELECTRODE FOR THE DETERMINATION OF PARACETAMOL IN PEDIATRIC SYRUPS

Nesim İSLAMOĞLU

**THE GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCE OF
NECMETTİN ERBAKAN UNIVERSITY
DEPARTMENT OF CHEMISTRY**

Advisor: Prof. Dr. Ayşen DEMİR MÜLAZIMOĞLU

2024, 131 Pages

Jury

**Prof. Dr. Ayşen DEMİR MÜLAZIMOĞLU
Prof. Dr. Ecir YILMAZ
Prof. Dr. İbrahim Ender MÜLAZIMOĞLU
Prof. Dr. Semahat KÜÇÜKKOLBAŞI
Prof. Dr. Mustafa TOPKAFA**

In this study, determination of paracetamol was investigated by six different electrodes. Paracetamol has always been known as antipyretic and anti-inflammatory drug that has a wide range of uses and is widely used in the medical field. Once overdose is used continuously for a long time, the metabolites will accumulate and affect the kidneys and liver. The first compound that was used in this work is guanine in sulfuric acid. Guanine solution was used to modified glassy carbon electrode and pencil graphite electrode by cyclic voltammetry. Then the characterization of these electrodes was studied by using cyclic voltammetry, linear sweep voltammetry, electrochemical impedance spectroscopy and scanning electron microscope. Differential pulse voltammetry was used to determination of paracetamol by using guanine modified glassy carbon electrode and pencil graphite electrode was achieved in Britton Robinson buffer solution. The best result was pH 5,0 for guanine modified glassy carbon electrode and pH 2,0 for guanine modified pencil graphite electrode. The range of detection were 2,5-20 μM and 2,5-35 μM for guanine modified glassy carbon electrode and guanine modified pencil graphite electrode, respectively.

In the similar steps the second compound tranexamic acid in sulfuric acid was used to modified glassy carbon electrode and pencil graphite electrode by cyclic voltammetry to determine paracetamol. The characterization of these electrodes was studied by using cyclic voltammetry, linear sweep voltammetry, electrochemical impedance spectroscopy and scanning electron microscope. Differential pulse voltammetry was used to determination of paracetamol by using tranexamic acid modified glassy carbon electrode and pencil graphite electrode was achieved in Britton Robinson buffer solution. The best result was pH 3,0 for tranexamic acid modified glassy carbon electrode and pH 11,0 for tranexamic acid

modified pencil graphite electrode. The range of detection were 25-80 μM and 15-50 μM for tranexamic acid modified glassy carbon electrode and tranexamic acid modified pencil graphite electrode, respectively.

The best result achieved was for using glycine to modified glassy carbon electrode and pencil graphite electrode. Glycine was prepared in phosphate buffer solution with pH 6,2. Glycine modified glassy carbon electrode and pencil graphite electrode was achieved by polymerization of glycine in the surface of electrode by using cyclic voltammetry. The characterization of these electrodes was studied by using cyclic voltammetry, linear sweep voltammetry, electrochemical impedance spectroscopy and scanning electron microscope. Differential pulse voltammetry was used to determination of paracetamol by using poly glycine modified glassy carbon electrode and pencil graphite electrode was achieved in Britton Robinson buffer solution. The best results were pH 5,0 for poly glycine modified glassy carbon electrode and pH 2,0 for poly glycine modified pencil graphite electrode. The range of detection was 0.075-20 μM and 0.1-20 μM for poly glycine modified glassy carbon electrode and poly glycine modified pencil graphite electrode, respectively. Also, the interference effect of the determination of paracetamol was studied for poly glycine modified glassy carbon electrode. However, using differential pulse voltammetry the detection of paracetamol by poly glycine modified glassy carbon electrode was successfully achieved in six different pediatric syrup.

Keywords: Carbon Based Electrode, Cyclic Voltammetry, Differential Pulse Voltammetry, Glycine, Guanin, Paracetamol, Tranexamic acid.

ÖNSÖZ

Necmettin Erbakan Üniversitesi Ahmet Keleşoğlu Eğitim Fakültesi, Kimya Eğitimi Anabilim Dalı'nda çalışmaya başladığım ilk günden itibaren bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, azmini ve merakını örnek aldığım, desteğini her zaman hissettiren ve her konuda yanımda olan çok değerli danışmanım Prof. Dr. Ayşen DEMİR MÜLAZIMOĞLU'na sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Doktora tez çalışmam süresince ilgi ve anlayışını eksik etmeyen, her türlü imkân ve desteği bana sağlayan, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, değerli hocam Necmettin Erbakan Üniversitesi, Ahmet Keleşoğlu Eğitim Fakültesi, Kimya Eğitimi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. İbrahim Ender MÜLAZIMOĞLU'na teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Doktora tez çalışmamda, her konuda desteğini esirgemeyen, yapıcı konuşmalarıyla her zaman cesaret ve ümit veren, saygıdeğer hocam, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Ahmet Keleşoğlu Eğitim Fakültesi, Kimya Eğitimi Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Ecir YILMAZ'a tez çalışmam boyunca önerileri ve yardımları dolayısıyla sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tüm tez izleme komitesi toplantılarımda yaptığı yönlendirmeleri ile tezimin çatısını kurmamda büyük katkı sağlayan değerli hocam Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Öğretim Üyesi Prof. Dr. Semahat KÜÇÜKKOLBAŞI hocama teşekkürü kendime bir borç bilirim.

Doktora eğitimim ve tez çalışmalarım süresince bilgi ve desteğini esirgemeyen ve her zaman yanımda olan arkadaşlarım Dr. Abdullah ALTAY'a ve Şeyma KORKMAZ'a ve güler yüzleriyle bir aile olduğumuz hissi veren çok değerli laboratuvar çalışma arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Eğitime gösterdikleri önemle bugünlere gelmemi sağlayan, desteklerini bir an olsun esirgemeyip maddi ve manevi anlamda hep yanımda olan çok sevgili annem Münire, babam Nizar ve kardeşlerime sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Desteğiyle her zaman yanımda olan eşim Muhammed'e ve bu uzun yolculukta sabreden ve umut veren canım çocuklarım Nada'ya ve Ömer Elfaruk'a teşekkür eder sevgilerimi sunarım.

Nesim İSLAMOĞLU

KONYA-2024

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iii
ABSTRACT.....	v
ÖNSÖZ	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİL ve ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xvi
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Parasetamol (ACOP).....	1
1.1.1. Parasetamol'ün Tarihçesi.....	1
1.1.2. Parasetamol'ün Yapısı ve Kimyasal Özellikleri	3
1.1.3. Parasetamol'ün Sentezi.....	5
1.1.4. Parasetamol'ün Farmakolojik Özellikleri	6
1.1.5. Parasetamol'ün Toksisitesi	7
1.1.6. Parasetamol'ün Etki Mekanizması.....	8
1.1.7. Parasetamol Analizinde Kullanılan Yöntemler	9
1.1.8. İlaç Etkileşimleri.....	10
1.1.9. Parasetamol'ün Tedavide Kullanımı	11
1.2. Glisin.....	11
1.2.1. Glisin'in Yapısı ve Kimyasal Özellikleri.....	12
1.2.2. Glisin'in Tarihçesi	13
1.1.3. Fizyolojik Fonksiyonları.....	13
1.3. Guanin.....	14
1.3.1. Guanin'in Sentezi.....	14
1.3.2. Guanin'in Diğer Kullanım Alanları	15
1.4. Elektrokimya.....	15
1.4.1. Elektroanalitik Kimyada Kütle Aktarımı	16
1.4.2. Elektroanalitik Tekniklerin Sınıflandırılması	17
1.5. Voltametri	19
1.5.1. Voltametrik Yöntemler	19
1.5.2. Voltametriye Kullanılan Destek Elektrolit ve Çözücüler.....	21
1.5.3. Çalışma Elektrotu.....	22
1.5.4. Referans Elektrot	23
1.5.5. Karşıt Elektrot	24
1.5.6. Modifikasyon Metotları	24
1.6. Voltametrik Teknikler.....	27
1.6.1. Dönüşümlü Voltametri	27
1.6.1.1. Elektrot Mekanizmasının Dönüşümlü Voltametri Tekniği ile İncelenmesi. 30	
1.6.2. Diferansiyel Puls Voltametrisi	31
1.6.3. Kare Dalga Voltametrisi	32
1.7. Modifiye Yüzeylerin Karakterizasyonu	33
1.7.1. Elektrokimyasal İmpedans Spektroskopisi.....	33

1.7.2. Taramalı Elektron Mikroskopisi	33
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	35
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	49
3.1. Elektrokimyasal Analizörler ve Üç Elektrotlu Hücre Sistemi	49
3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler, Çözeltiler ve Hazırlanışları	54
3.2.1. Britton-Robinson (BR) Tampon Çözeltisinin Hazırlanması	55
3.2.2. Fosfat Tampon Çözeltisinin (PBS) ($H_2PO_4^- / HPO_4^{2-}$) Hazırlanması.....	55
3.2.3. Farmasötik Numune Çözeltilerinin Analize Hazırlanması.....	56
3.3. Analizlerde Kullanılan Elektrotların Kalibrasyonları	56
3.4. Deneylerde Kullanılan Çalışma Elektrotları ve Temizliği.....	57
3.5. Deneylerde Kullanılan Elektrokimyasal Teknikler.....	58
3.5.1. CV Deneyleri	58
3.5.2. DPV Deneyleri.....	59
3.5.3. EIS Deneyleri.....	59
4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI ve TARTIŞMA	60
4.1. Gu Modifiye GC Elektrot Kullanılarak ACOP Tayini	60
4.1.1. Gu'nun GC Elektrot Yüzeyine Modifikasyonu	60
4.1.2. Yüzey Karakterizasyon Çalışmaları.....	62
4.1.3. Tarama Hızının Etkisi	66
4.1.4. ACOP'un rGu/GC Elektrot Yüzeyinde Analitik Uygulamaları.....	68
4.1.4.1. BR Tampon Çözeltisinin Destek Elektrolit Olarak Kullanılması	68
4.1.4.2. DPV Tekniği ile rGu/GC Elektrot Yüzeyinde Farklı Konsantrasyonlarda ACOP Çözeltileri Kullanılarak Kalibrasyon Grafiğinin Oluşturulması	70
4.1.5. Gu'nun PGE Yüzeyine Modifikasyonu	72
4.1.6. Tarama Hızının Etkisi	75
4.1.7. ACOP'un rGu/PGE Elektrot Yüzeyinde Analitik Uygulamaları.....	77
4.1.7.1. BR Tampon Çözeltisinin Destek Elektrolit Olarak Kullanılması	77
4.1.7.2. DPV Tekniği ile rGu/PGE Elektrot Yüzeyinde Farklı Konsantrasyonlarda ACOP Çözeltileri Kullanılarak Kalibrasyon Grafiğinin Oluşturulması	79
4.2. Txa Modifiye GC Elektrot Kullanılarak ACOP Tayini.....	80
4.2.1. Txa'nın GC Elektrot Yüzeyine Modifikasyonu.....	80
4.2.2. Yüzey Karakterizasyon Çalışmaları	82
4.2.3. Tarama Hızının Etkisi.....	86
4.2.4. ACOP'un rTxa/GC Elektrot Yüzeyinde Analitik Uygulamaları	88
4.2.4.1. BR Tampon Çözeltisinin Destek Elektrolit Olarak Kullanılması	88
4.2.4.2. DPV Tekniği ile rTxa/GC Elektrot Yüzeyinde Farklı Konsantrasyonlarda ACOP Çözeltileri Kullanılarak Kalibrasyon Grafiğinin Oluşturulması	90
4.2.5. Txa'nın PGE Yüzeyine Modifikasyonu	91
4.2.6. ACOP'un rTxa/PGE Elektrot Yüzeyinde Analitik Uygulamaları	94
4.2.6.1. BR Tampon Çözeltisinin Destek Elektrolit Olarak Kullanılması	94
4.2.6.2. DPV Tekniği ile rTxa/PGE Elektrot Yüzeyinde Farklı Konsantrasyonlarda ACOP Çözeltileri Kullanılarak Kalibrasyon Grafiğinin Oluşturulması	96
4.3. PolyGly Modifiye GC Elektrot Kullanılarak ACOP Tayini	97
4.3.1. PolyGly'nın GC Elektrot Yüzeyine Modifikasyonu	97
4.3.2. Yüzey Karakterizasyon Çalışmaları.....	98
4.3.3. Tarama Hızının Etkisi	102

4.3.4.	ACOP'un PolyGly/GC Elektrot Yüzeyinde Analitik Uygulamaları	103
4.3.4.1.	BR Tampon Çözeltisinin Destek Elektrolit Olarak Kullanılması	103
4.3.4.2.	DPV Tekniği ile PolyGly/GC Elektrot Yüzeyinde Farklı Konsantrasyonlarda ACOP Çözeltileri Kullanılarak Kalibrasyon Grafiğinin Oluşturulması.....	105
4.3.5.	PolyGly'nın PGE Yüzeyine Modifikasyonu	107
4.3.6.	ACOP'un PolyGly/PGE Yüzeyinde Analitik Uygulamaları.....	109
4.3.6.1.	BR Tampon Çözeltisinin Destek Elektrolit Olarak Kullanılması	109
4.3.6.2.	DPV Tekniği ile PolyGly/PGE Yüzeyinde Farklı Konsantrasyonlarda ACOP Çözeltileri Kullanılarak Kalibrasyon Grafiğinin Oluşturulması	111
4.3.7.	İnterferans Etkisi	113
4.3.8.	Pediyatrik Şuruplarda DPV Tekniği ile ACOP Tayininin Yapılması.....	116
5.	SONUÇLAR VE ÖNERİLER	118
6.	KAYNAKLAR	121



SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

A	Elektrot reaksiyonunun transfer katsayısı
Ag	Gümüş
Au	Altın
°C	Derece santigrat
C	Karbon
C _O	Ox'un ana çözelti konsantrasyonu, (mol/cm ³)
C _y	Y türü konsantrasyonu
D	Difüzyon katsayısı, (cm ² /s)
Dk	Dakika
E°	Standart potansiyel, (V)
E ₁	Başlangıç potansiyeli, (V)
E ₂	Sınır potansiyeli, (V)
E _p	Pik potansiyeli, (V)
E _{p1/2}	Yarı pik potansiyeli, (V)
E _{pa}	Anodik pik potansiyeli, (V)
E _{pk}	Katodik Pik potansiyeli, (V)
e ⁻	Elektron
ΔE _p	Potansiyel farkı
F	Faraday sabiti, (C/eg)
G	Gram
Hg	Civa
I	Akım, (A)
I _p	Akım yoğunluğu, (A/cm ²)
i _p	Pik akımı, (A)
i _{pa}	Anodik pik akımı
i _{pk}	Katodik pik akımı
i _{ss}	Ultramikro elektrotla elde edilen sınır akımı, (A)
Kg	Kilogram
K	Kimyasal basamağın denge sabiti
k _b	Anodik elektrot reaksiyonunun hız sabiti, (cm/s)
k _f	Katodik elektrot reaksiyonunun hız sabiti, (cm/s)

M	Molarite
Mg	Miligram
mm ²	Milimetrekare
mM	Milimolar
mV	Milivolt
N	Aktarılan elektron sayısı, (eg/mol)
nM	Nanomolar
Ox	Yükseltgenen tür
Pd	Paladyum
pH	Hidronyum iyonunun p fonksiyonu
pK _a	Asitlik sabiti
Pt	Platin
R	İdeal gaz sabiti, (J/K mol)
S	Saniye t Zaman, (s)
T	Sıcaklık, (K)
µm ²	Mikrometrekare
µM	Mikromolar
Y	Tarama hızı, (V/s)
V	Volt

Kısaltmalar

3AT	3-amino-4H-1,2,4-triazol
4AP	4-aminofenolün
AA	Askorbik asit
AC	Asetaminofen
ACOP	Parasetamol
ACT	Asetaminofen
AD	Adrenalin
AgCl	Gümüş klorür
BR	Britton robinson tampon çözeltisi
C ₂ H ₆ OS	Dimetilsülfoksit
C ₃ H ₇ NO	Dimetilformamid

CA	Kronoamperometri
CB	Kanabinoid
CC	Kronokoulometri
CE	Kimyasal – Elektrokimyasal basamak
CFX	Seftriakson
CH ₃ CN	Asetonitril
CH ₃ COOH	Asetik Asit
C-Ni/GCE	Nikel manyetik nanopartiküller modifiye edilmiş camsı karbon elektrotları
COD	Kodein
COX	Siklooksijenaz
CPE	Karbon pasta elektrot
CV	Dönüşümlü voltametri
DA	Dopamin
DME	Civa damla elektrot
DMSO	Dimetil sülfoksit
DNA	Deoksiribo nükleik asit
DPID	(2- (3,4-dihidroksifenil) izoindolin-1, 3-dion)
DPV	Diferansiyel puls voltametri
EC	Elektrokimyasal- Kimyasal basamak
ECD	Elektrokimyasal tayin
ECE	Elektrokimyasal- Kimyasal – Elektrokimyasal basamak
EIS	Elektrokimyasal impedans spektroskopisi
EPI	Epirubicin
EQCM	Elektrokimyasal kuartz kristal mikrobals
FCN	Ferrosen
FT-IR	Fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisi
GC	Camsı karbon
GC	Gaz kromatografisi
Gly	Glisin
GO	Grafen oksit
Gr	Grafen
Gu	Guanin

H ₂ SO ₄	Sülfürik asit
H ₃ BO ₃	Borik asit
H ₃ PO ₄	Fosforik asit
HCF (II)	Hegzasiyanoferrat II
HCF (III)	Hegzasiyanoferrat III
HCl	Hidroklorik asit
HCTZ	Hidroklorotiyazid
HMDE	Asılı civa damla elektrotu
I	Ampermetre
ISPT	İzoproterenol
C.E.	Karşıit Elektrot
K ₂ HPO ₄	Potasyum bifosfat
K ₃ Fe(CN) ₆	Potasyum ferrisiyanür
K ₄ Fe(CN) ₆	Potasyum ferrosiyanür
KCl	Potasyum klorür
KH ₂ PO ₄	Potasyum dihidrojen fosfat
LC	Sıvı kromatografisi
LOD	Alt tayin sınırı
LSV	Doğrusal taramalı voltametri
MCPE	Modifiye karbon pasta elektrot
MEL	Melatonin
MNZ	Metronidazol
MS	Kütle spektroskopisi dedektörleri
MTX	Methotrexate
MWCNT	Çok duvarlı karbon nanotüp
NaOH	Sodyum hidroksit
NBu ₄ BF ₄	Tetrabütülamonyum tetrafloroborat
NH ₄ CN	Amonyum siyanidin
NMDA	N-Metil-D Aspartat
NO	Nitrik oksit
NSAİ	Non steroidal antiinflamatuvar ilaçlar
PAA	Poli (akrilik asit)
PAR	Parasetamol

PB	Fenobarbital
PBS	Fosfat tamponu çözeltisi
PGE	Kalem grafit elektrot
p-gly	Poli (glisin)
PolyGly	Poli Glisin
PolyGly/GC	Poli Glisin ile modifiye edilmiş Camsı karbon elektrot
PSi	Gözenekli silikon
R.E.	Referans elektrot
RDE	Dönen disk elektrotu
rGu	İndirgenmiş guanin
rGu/GC	İndirgenmiş guanin ile modifiye edilmiş Camsı karbon elektrot
rTxa	İndirgenmiş traneksamik asit
rTxa/GC	İndirgenmiş traneksamik asit ile modifiye edilmiş Camsı karbon elektrot
SEM	Taramalı elektron mikroskopi
SHE	Standart hidrojen elektrot
SPE	Modifiye ekran baskılı elektrota
SWCNT/CCE	Tek duvarlı karbon nanotüpler ile modifiye edilmiş karbon-seramik elektrot
SWV	Kare dalga voltametri
TBATFC	Tetrabütülamonyum tetrafloroperklorat
Trp	Triptofan
TRP	Triptofan
Txa	Traneksamik asit
TY	Tirozin
Tyr	Tirozinin
UME	Ultra mikro elektrot
W.R.	Çalışma elektrotu
WP	Su geçirmez kağıt
XRD	X-Işını kırınımı

ŞEKİL ve ÇİZELGELER DİZİNİ

Şekil 1.1. Parasetamol'ün molekül yapısı	3
Şekil 1.2. Parasetamol'ün asit ve baz formu	3
Şekil 1.3. Parasetamol'ün 4-aminofenol'e hidrolizi	4
Şekil 1.4. 4-aminofenol'ün kinomin'e dönüşümü	4
Şekil 1.5. Fenol'den parasetamol sentezi	5
Şekil 1.6. Fenol ve asetik anhidrit reaksiyonu ile parasetamol sentezi	6
Şekil 1.7. Fenol ve diazonyum tuzunun reaksiyonu ile parasetamol sentezi	6
Şekil 1.8. Parasetamol'ün normal ve yüksek dozlarda alındığında vücutta metabolizasyonu	7
Şekil 1.9. Arayüzey elektrokimyasal teknikler (Harvey, 2019)	18
Şekil 1.10. Voltametri de akım-gerilim için uygulanan koordinat sistemi.....	20
Şekil 1.11. Voltametrik geleneksel üç elektrotlu ölçme sistemi.....	21
Şekil 1.12. Çalışma elektrotu örneği	23
Şekil 1.13. Ag/AgCl referans elektrot	23
Şekil 1.14. Karşıt Pt elektrot türleri	24
Şekil 1.15. Diazonyum tuzu indirgenmesi ile elde edilen yüzey.....	25
Şekil 1.16. Amin oksidasyonu yöntemi ile elde edilen yüzey	26
Şekil 1.17. Alkol oksidasyonu yöntemi ile elde edilen yüzey	27
Şekil 1.18. CV ile (a) Çalışma elektrotuna uygulanan potansiyel değişimi ve (b) Elde edilen dönüşümlü voltamogram.....	28
Şekil 1.19. A) DPV'si için kullanılan uyarma sinyali B) DPV'ye ait bir voltamogram	31
Şekil 1.20. A) SWV'de kullanılan uyarma sinyali B) SWV'ye ait bir voltamogram	32
Şekil 3.1. Deneyde kullanılan elektrokimyasal analizörler ve C3 hücre sistemi	49
Şekil 3.2. Üç elektrotlu hücre düzeneği.....	50
Şekil 3.3. Thermo Scientific Orion 9106BNWP kombine cam pH elektrotu ve onun bağlı bulunduğu VWR Int Geldenaaksebaan 464 B-3001 Leuven pH 1100 L model pH iyon metre	51
Şekil 3.4. ISOLAB Laborgeräte GmbH marka manyetik karıştırıcı	52
Şekil 3.5. Mp Minipure Dest up marka ultra saf su cihazı	52
Şekil 3.6. 0,1 mg duyarlılıkla tartım yapan A&D Company (AND) marka GR-200 model elektronik analitik hassas terazi	53
Şekil 3.7. Bandelin Sonorex marka ultrasonik su banyosu	53
Şekil 3.8. Çıplak GC elektrotun kalibrasyon amaçlı a) susuz ortam ve b) sulu ortamda alınan CV voltamogramları	56
Şekil 4.1. 0,1 M H ₂ SO ₄ çözeltisinde 1,0 mM Gu'nun GC elektrot yüzeyine +0,5/+1,7 V potansiyel aralığında, 100 mV s ⁻¹ tarama hızında, 20 döngülü CV modifikasyon voltamogramı	61
Şekil 4.2. GC elektrot yüzeyine modifiye edilmiş Gu'nun 0,1 M HCl çözeltisinde, 0/-1,2 V potansiyel aralığında, 100 mV s ⁻¹ tarama hızında, 5 döngülü indirgenmesine ait CV voltamogramı	62
Şekil 4.3. GC elektrot yüzeyine Gu modifikasyonu ve HCl ortamında indirgenmesi ...	62
Şekil 4.4. A) Çıplak GC, Gu/GC elektrot yüzeyleri için +0,2/+0,6 V potansiyel aralığında, 100 mV s ⁻¹ tarama hızında CV tekniği ile alınmış FCN voltamogramları, B) Çıplak GC, Gu/GC, rGu/GC elektrot yüzeyleri için +0,2/+0,6 V potansiyel aralığında, 100 mV s ⁻¹ tarama hızında CV tekniği ile alınmış FCN voltamogramları	63

Şekil 4.5. A) Çıplak GC, Gu/GC elektrot yüzeyleri için +0,4/0 V potansiyel aralığında, 100 mV s ⁻¹ tarama hızında CV tekniği ile alınmış HCF(III) voltamogramları, B) Çıplak GC, Gu/GC, rGu/GC elektrot yüzeyleri için +0,4/0 V potansiyel aralığında, 100 mV s ⁻¹ tarama hızında CV tekniği ile alınmış HCF(III) voltamogramları	64
Şekil 4.6. A) GC yüzeyine Gu modifikasyonu sonrası EIS kullanılarak alınan HCF(II/III)* Nyquist eğrilerinin çıplak GC yüzeyi için alınan Nyquist eğrisi ile karşılaştırılmış görüntüsü, kullanılan eşdeğer devre. 0,01 Hz/ 100,000 Hz frekans aralığında. B) GC yüzeyine Gu modifikasyonu ve yüzeyde indirgenme sonrası EIS kullanılarak alınan HCF(II/III)* Nyquist eğrilerinin çıplak GC yüzeyi için alınan Nyquist eğrisi ile karşılaştırılmış görüntüsü, kullanılan eşdeğer devre. 0,01 Hz/ 100,000 Hz frekans aralığında.	65
Şekil 4.7. SEM görüntüleri: A) Çıplak GC, B) rGu/GC elektrot	66
Şekil 4.8. Modifikasyon olayının difüzyon kontrollü olarak gerçekleşip gerçekleşmediğini anlamak için LSV ile alınan 25, 50, 100, 200, 300, 400 ve 500 mV s ⁻¹ tarama hızlarındaki voltamogramların karşılaştırılmış görüntüleri	67
Şekil 4.9. 1,0 mM Gu çözeltisi ortamında tarama hızı karekökü-pik akımı ilişkisi.....	68
Şekil 4.10. rGu/GC elektrot yüzeyinde, farklı pH'larda 1,0 mM ACOP çözeltileri (BR pH 2,0-12,0) için -0,2/+0,6 V potansiyel aralığında alınan DPV voltamogramları	69
Şekil 4.11. Farklı pH'larda alınan voltamogramlardan okunan pik akımı değerlerinin pH değerlerine karşı grafiği	69
Şekil 4.12. Farklı pH'larda farklı ACOP konsantrasyonları (25, 50, 75, 100, 125 µM) için alınan voltamogramlardan elde edilen kalibrasyon grafikleri	70
Şekil 4.13. rGu/GC elektrot yüzeyinde BR pH 5,0 içerisinde farklı konsantrasyonlarda hazırlanan ACOP için alınan DPV voltamogramları. a) 1, b) 2,5, c) 5, d) 7,5, e) 15, f) 20 µM. DPV değişkenleri: frekans 25 Hz, adım gerilimi 1 mV, adım potansiyeli 50 mV .	71
Şekil 4.14. Konsantrasyona karşılık pik akımı değerleriyle çizilen kalibrasyon grafiği	71
Şekil 4.15. 0,1 M H ₂ SO ₄ çözeltisinde 1,0 mM Gu'nun PGE yüzeyine +0,6/+1,8 V potansiyel aralığında, 100 mV s ⁻¹ tarama hızında, 10 döngülü CV modifikasyon voltamogramı	73
Şekil 4.16. PGE yüzeyine modifiye edilmiş Gu'nun 0,1 M HCl çözeltisinde, 0/-1,1 V potansiyel aralığında, 100 mV s ⁻¹ tarama hızında, 5 döngülü indirgenmesine ait CV voltamogramı	74
Şekil 4.17. PGE yüzeyine Gu modifikasyonu ve HCl ortamında indirgenmesi.....	74
Şekil 4.18. SEM görüntüleri: A) Çıplak PGE, B) rGu/PGE.....	75
Şekil 4.19. Modifikasyon olayının difüzyon kontrollü olarak gerçekleşip gerçekleşmediğini anlamak için LSV ile alınan 50, 100, 200, 300, 400 ve 500 mV s ⁻¹ tarama hızlarındaki voltamogramların karşılaştırılmış görüntüleri	76
Şekil 4.20. 1,0 mM Gu çözeltisi ortamında tarama hızı karekökü-pik akımı ilişkisi.....	76
Şekil 4.21. rGu/PGE elektrot yüzeyinde, farklı pH'larda 1,0 mM ACOP çözeltileri (BR pH 2,0-12,0) için -0,3/+0,8 V potansiyel aralığında alınan DPV voltamogramları	77
Şekil 4.22. Farklı pH'larda alınan voltamogramlardan okunan pik akımı değerlerinin pH değerlerine karşı grafiği	78
Şekil 4.23. Farklı pH'larda farklı ACOP konsantrasyonları (25, 50, 75, 100, 125 µM) için alınan voltamogramlardan elde edilen kalibrasyon grafikleri	78
Şekil 4.24. rGu/ PGE elektrot yüzeyinde BR pH 2,0 içerisinde farklı konsantrasyonlarda hazırlanan ACOP için alınan DPV voltamogramları. a) 2,5, b) 5, c) 7,5, d) 10, e) 15, f) 20, g) 25, h) 30, i) 35 µM. DPV değişkenleri: frekans 25 Hz, adım gerilimi 1 mV, adım potansiyeli 50 mV.....	79
Şekil 4.25. Konsantrasyona karşılık pik akımı değerleriyle çizilen kalibrasyon grafiği	80

Şekil 4.26. 0,1 M H ₂ SO ₄ çözeltisinde 1,0 mM Txa'nın GC elektrot yüzeyine +0,5/+2,0 V potansiyel aralığında, 100 mV s ⁻¹ tarama hızında, 10 döngülü CV modifikasyon voltamogramı	81
Şekil 4.27. GC elektrot yüzeyine modifiye edilmiş Txa'nın 0,1 M HCl çözeltisinde, 0/-1,2 V potansiyel aralığında, 100 mV s ⁻¹ tarama hızında, 5 döngülü indirgenmesine ait CV voltamogramı	82
Şekil 4.28. GC elektrot yüzeyine Txa modifikasyonu ve HCl ortamında indirgenmesi	82
Şekil 4.29. A) Çıplak GC, Txa/GC elektrot yüzeyleri için -0,2/+0,4 V potansiyel aralığında, 100 mV s ⁻¹ tarama hızında CV tekniği ile alınmış FCN voltamogramları, B) Çıplak GC, Txa/GC, rTxa/GC elektrot yüzeyleri için -0,2/+0,4 V potansiyel aralığında, 100 mV s ⁻¹ tarama hızında CV tekniği ile alınmış FCN voltamogramları	83
Şekil 4.30. A) Çıplak GC, Txa/GC elektrot yüzeyleri için +0,6/-0,2 V potansiyel aralığında, 100 mV s ⁻¹ tarama hızında CV tekniği ile alınmış HCF(III) voltamogramları, B) Çıplak GC, Txa/GC, rTxa/GC elektrot yüzeyleri için +0,6/-0,2 V potansiyel aralığında, 100 mV s ⁻¹ tarama hızında CV tekniği ile alınmış HCF(III) voltamogramları	84
Şekil 4.31. A) GC yüzeyine Txa modifikasyonu sonrası EIS kullanılarak alınan HCF(II/III)* Nyquist eğrilerinin çıplak GC yüzeyi için alınan Nyquist eğrisi ile karşılaştırılmış görüntüsü, kullanılan eşdeğer devre. 0,01 Hz/ 100,000 Hz frekans aralığında. B) GC yüzeyine Txa modifikasyonu ve yüzeyde indirgenme sonrası EIS kullanılarak alınan HCF(II/III)* Nyquist eğrilerinin çıplak GC yüzeyi için alınan Nyquist eğrisi ile karşılaştırılmış görüntüsü, kullanılan eşdeğer devre. 0,01 Hz/ 100,000 Hz frekans aralığında.	85
Şekil 4.32. SEM görüntüleri: A) Çıplak GC, B) rTxa/GC elektrot	86
Şekil 4.33. Modifikasyon olayının difüzyon kontrollü olarak gerçekleşip gerçekleşmediğini anlamak için LSV ile alınan 25, 50, 75, 100, 125 ve 150 mV s ⁻¹ tarama hızlarındaki voltamogramların karşılaştırılmış görüntüleri	87
Şekil 4.34. 1,0 mM Txa çözeltisi ortamında tarama hızı karekökü-pik akımı ilişkisi....	87
Şekil 4.35. rTxa/GC elektrot yüzeyinde, farklı pH'larda 1,0 mM ACOP çözeltileri (BR pH 2,0-12,0) için -0,1/+0,7 V potansiyel aralığında alınan DPV voltamogramları	88
Şekil 4.36. Farklı pH'larda alınan voltamogramlardan okunan pik akımı değerlerinin pH değerlerine karşı grafiği	89
Şekil 4.37. Farklı pH'larda farklı ACOP konsantrasyonları (25, 50, 75, 100, 125 µM) için alınan voltamogramlardan elde edilen kalibrasyon grafikleri	89
Şekil 4.38. rTxa/GC elektrot yüzeyinde BR pH 3,0 içerisinde farklı konsantrasyonlarda hazırlanan ACOP için alınan DPV voltamogramları. a) 25, b) 30, c) 35, d) 40, e) 50, f) 60, g) 70, h) 80 µM. DPV değişkenleri: frekans 25 Hz, adım gerilimi 1 mV, adım potansiyeli 50 mV	90
Şekil 4.39. Konsantrasyona karşılık pik akımı değerleriyle çizilen kalibrasyon grafiği	91
Şekil 4.40. 0,1 M H ₂ SO ₄ çözeltisinde 1,0 mM Txa'nın PGE yüzeyine +0,5/+1,9 V potansiyel aralığında, 100 mV s ⁻¹ tarama hızında, 10 döngülü CV modifikasyon voltamogramı	92
Şekil 4.41. PGE yüzeyine modifiye edilmiş Txa'nın 0,1 M HCl çözeltisinde, 0/-1,2 V potansiyel aralığında, 100 mV s ⁻¹ tarama hızında, 5 döngülü indirgenmesine ait CV voltamogramı	92
Şekil 4.42. PGE yüzeyine Txa modifikasyonu ve HCl ortamında indirgenmesi	93
Şekil 4.43. SEM görüntüleri: A) Çıplak PGE, B) rTxa/PGE	93
Şekil 4.44. rTxa/PGE elektrot yüzeyinde, farklı pH'larda 1,0 mM ACOP çözeltileri (BR pH 2,0-12,0) için -0,3/+0,8 V potansiyel aralığında alınan DPV voltamogramları	94

Şekil 4.45. Farklı pH'larda alınan voltamogramlardan okunan pik akımı değerlerinin pH değerlerine karşı grafiği	95
Şekil 4.46. Farklı pH'larda farklı ACOP konsantrasyonları (25, 50, 75, 100, 125 μM) için alınan voltamogramlardan elde edilen kalibrasyon grafikleri	95
Şekil 4.47. rTxa/ PGE elektrot yüzeyinde BR pH 11,0 içerisinde farklı konsantrasyonlarda hazırlanan ACOP için alınan DPV voltamogramları. a) 15, b) 20, c) 25, d) 30, e) 35, f) 40, g) 45, h) 50 μM . DPV değişkenleri: frekans 25 Hz, adım gerilimi 1 mV, adım potansiyeli 50 mV	96
Şekil 4.48. Konsantrasyona karşılık pik akımı değerleriyle çizilen kalibrasyon grafiği	97
Şekil 4.49. 0,1 M H_2SO_4 çözeltisinde 1,0 mM Gly'nin GC elektrot yüzeyine -0,4/+2 V potansiyel aralığında, 100 mV s^{-1} tarama hızında, 10 döngülü CV modifikasyon voltamogramı	98
Şekil 4.50. GC elektrot yüzeyine PolyGly modifikasyonu	98
Şekil 4.51. Çıplak GC, PolyGly/GC elektrot yüzeyleri için +0,1/+0,7 V potansiyel aralığında, 100 mV s^{-1} tarama hızında CV tekniği ile alınmış FCN voltamogramları ...	99
Şekil 4.52. Çıplak GC, PolyGly /GC elektrot yüzeyleri için -0,3/+0,4 V potansiyel aralığında, 100 mV s^{-1} tarama hızında CV tekniği ile alınmış HCF(II) voltamogramları	100
Şekil 4.53. GC yüzeyine PolyGly modifikasyonu ve yüzeyde indirgenme sonrası EIS kullanılarak alınan HCF(II/III)* Nyquist eğrilerinin çıplak GC yüzeyi için alınan Nyquist eğrisi ile karşılaştırılmış görüntüsü, kullanılan eşdeğer devre. 0,01 Hz/ 100,000 Hz frekans aralığında.	101
Şekil 4.54. SEM görüntüleri: A) Çıplak GC, B) PolyGly/GC elektrot	101
Şekil 4.55. Modifikasyon olayının difüzyon kontrollü olarak gerçekleşip gerçekleşmediğini anlamak için LSV ile alınan 150, 250, 300, 350, 400, 450 ve 500 mV s^{-1} tarama hızlarındaki voltamogramların karşılaştırılmış görüntüleri.....	102
Şekil 4.56. 1,0 mM Gly çözeltisi ortamında tarama hızı karekökü-pik akımı ilişkisi..	103
Şekil 4.57. PolyGly/GC elektrot yüzeyinde, farklı pH'larda 1,0 mM ACOP çözeltileri (BR pH 2,0-12,0) için -0,2/+0,6 V potansiyel aralığında alınan DPV voltamogramları	104
Şekil 4.58. Farklı pH'larda alınan voltamogramlardan okunan pik akımı değerlerinin pH değerlerine karşı grafiği	104
Şekil 4.59. Farklı pH'larda farklı ACOP konsantrasyonları (25, 50, 75, 100, 125 μM) için alınan voltamogramlardan elde edilen kalibrasyon grafikleri	105
Şekil 4.60. PolyGly/GC elektrot yüzeyinde BR pH 5,0 içerisinde farklı konsantrasyonlarda hazırlanan ACOP için alınan DPV voltamogramları. a) 0,075, b) 0,1, c) 0,5, d) 1, e) 2,5, f) 5, g) 7,5, h) 10, i) 15, j) 20 μM . DPV değişkenleri: frekans 25 Hz, adım gerilimi 1 mV, adım potansiyeli 50 mV	106
Şekil 4.61. Konsantrasyona karşılık pik akımı değerleriyle çizilen kalibrasyon grafiği	106
Şekil 4.62. 0,1 M H_2SO_4 çözeltisinde 1,0 mM Gly'nin PGE yüzeyine -0,4/+2 V potansiyel aralığında, 100 mV s^{-1} tarama hızında, 10 döngülü CV modifikasyon voltamogramı	107
Şekil 4.63. PGE yüzeyine PolyGly modifikasyonu.....	108
Şekil 4.64. SEM görüntüleri: A) Çıplak PGE, B) PolyGly/PGE	108
Şekil 4.65. PolyGly/PGE yüzeyinde, farklı pH'larda 1,0 mM ACOP çözeltileri (BR pH 2,0-12,0) için -0,2/+0,7 V potansiyel aralığında alınan DPV voltamogramları	109
Şekil 4.66. Farklı pH'larda alınan voltamogramlardan okunan pik akımı değerlerinin pH değerlerine karşı grafiği	110

Şekil 4.67. Farklı pH'larda farklı ACOP konsantrasyonları (25, 50, 75, 100, 125 µM) için alınan voltamogramlardan elde edilen kalibrasyon grafikleri	110
Şekil 4.68. PolyGly/PGE yüzeyinde BR pH 2,0 içerisinde farklı konsantrasyonlarda hazırlanan ACOP için alınan DPV voltamogramları. a) 0,1, b) 0,5, c) 1, d) 2,5, e) 5 f) 7,5, g) 10, h) 15, i) 20 µM. DPV değişkenleri: frekans 25 Hz, adım gerilimi 1 mV, adım potansiyeli 50 mV	111
Şekil 4.69. Konsantrasyona karşılık pik akımı değerleriyle çizilen kalibrasyon grafiği	112
Şekil 4.70. PolyGly/GC elektrot yüzeyinde BR pH 3,0 içerisinde hazırlanan ACOP + K ⁺ , Na ⁺ , Mg ²⁺ , Ca ²⁺ , NO ₃ ⁻ , Cl ⁻ için alınan DPV voltamogramları. DPV değişkenleri: frekans 25 Hz, adım gerilimi 1 mV, adım potansiyeli 50 mV	114
Şekil 4.71. PolyGly/GC elektrot yüzeyinde BR pH 3,0 içerisinde hazırlanan ACOP+kafein ve askorbik asit için alınan DPV voltamogramları. DPV değişkenleri: frekans 25 Hz, adım gerilimi 1 mV, adım potansiyeli 50 mV	114
Şekil 4.72. PolyGly/GC elektrot yüzeyinde BR pH 3,0 içerisinde hazırlanan ACOP+ürük asit için alınan DPV voltamogramları. DPV değişkenleri: frekans 25 Hz, adım gerilimi 1 mV, adım potansiyeli 50 mV	115
Şekil 4.73. PolyGly/GC elektrot yüzeyinde BR pH 3,0 içerisinde hazırlanan ACOP+dopamin için alınan DPV voltamogramları. DPV değişkenleri: frekans 25 Hz, adım gerilimi 1 mV, adım potansiyeli 50 mV	115
Şekil 4.74. Pediatrik şuruplar içerisinde bulunan ACOP tayini için DPV tekniği ile alınan voltamogramlar. DPV değişkenleri: frekans 25 Hz, adım gerilimi 1 mV, adım potansiyeli 50 mV	117
Çizelge 3.1. Çalışma sırasında kullanılan kimyasallar ve özellikleri	54
Çizelge 3.2. Çalışmalarda kullanılan çözeltiler ve hazırlama koşulları	55
Çizelge 4.1. ACOP tayini için çalışmalarımızda kullanılan yöntem ve diğer analitik tekniklerle karşılaştırması	112
Çizelge 4.2. ACOP tayini için çalışmalarımızda kullanılan elektrotların karşılaştırması	113
Çizelge 4.3. ACOP tayini için interferans etkiler	116
Çizelge 4.4. Pediatrik şurup örneklerinde ACOP tayini için DPV tekniklerinden alınan sonuçlar	117

1. GİRİŞ

Parasetamol, kas ağrıları, migren baş ağrısı, kronik ağrı, diş ağrısı, sırt ağrısı gibi ağrıların giderilmesi için yaygın olarak kullanılmakta olan bir ağrı kesici ilaçtır. Ayrıca parasetamol ateşi düşürmek, öksürüğü ve soğuk algınlığını gidermek için reçete edilir. Bazı grip ve soğuk algınlığı ilaçlarının ana maddesi de parasetamol'dür. Parasetamol'ü tayin etmek için spektrofotometri, elektroforez, kromatografi ve kemilüminesans gibi bazı teknikler uygulanmaktadır. Bazı analiz teknikleri zaman alıcı ve düşük hassasiyet gibi dezavantajlara sahiptir. Buna karşılık elektrokimyasal yöntemler yüksek hassasiyet, seçicilik ve hızlı olması gibi özelliklerinden dolayı farmasötik ve biyolojik numunelerin analizinde sıklıkla kullanılır.

1.1. Parasetamol (ACOP)

Parasetamol (Asetaminofen, N-asetil-p-aminofenol, N-(4-hidroksifenil)asetamid) ateş düşürücü ve analjezik bir ilaçtır. Parasetamol, ucuz ve kolayca bulunabilmesi nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Klinik dozlarda insan kullanımı için güvenlidir. Ancak araştırmalar yüksek doz parasetamol'ün ölümcül tabloya yol açabileceğini de bildirmektedir. Yüksek dozda parasetamol esas olarak karaciğer ve böbrek hasarına neden olur. Parasetamol toksisitesi bu ilaca bağlı görülen yan etkilerin çoğunu oluşturmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de gözlenen akut karaciğer yetmezliği vakalarının en yaygın nedeninin parasetamol toksisitesi olduğu bildirilmiştir. Ülkemizde ilk yardım uygulamalarının %59,6'sının ilaç zehirlenmelerine, %43'ünün ise ağrı kesicilere bağlı olduğu saptanmıştır. Parasetamol karaciğerde metabolize edilir (Erfidan, 2016).

1.1.1. Parasetamol'ün Tarihçesi

50 yıl boyunca en çok kullanılan analjezik ve antipiretik ilaçlardan biri parasetamol'dür. 1884 yılında, Strasbourg Tıp Kliniği'nin müdürü Prof. Adolf Kussmaul, asistanları A. Cahn ve P. Hepp'e, bir hastanın tedavisi için o zamanlar bağırsak bakterisidi olduğu kanıtlanmış naftalin kullanılmasını tavsiye etmiştir. Bağırsak solucanlarının birçok semptomu ve belirtileri arasında ateş bulunur. Takip edilen tedaviye rağmen klinik bulguların çoğu devam etmiş ve tedavinin bağırsak

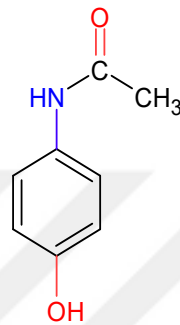
solucanlarına etkisi gözlenmemiştir. Ancak klinisyenler, tedaviden kısa bir süre sonra hastanın ateşinin düştüğünü fark etmiştir. O zamana kadar, naftalinin antipiretik aktivitesi hakkında daha önce herhangi bir rapor bulunmamaktadır. Klinisyenler sorunu araştırdıktan sonra kendilerine ilacı sağlayan eczanenin yanlışlıkla naftalin yerine asetanilit sağladığını fark etmiştir. Klinisyenler asetanilit'i köpeklerde ve tavşanlarda test ettikten sonra kısa süreli ateş düşürücü aktivite sergilediğini gözlemlemişlerdir. Böylece iki klinisyen, asetanilit'in etkinliğini 24 hasta üzerinde test etmiş ve insanlarda ateş düşürücü etkilerini gözlemlemiştir. Asetanilit ateş düşürücü bir etki sağlamış ancak o sırada fark edilmeyen başka bir yan etki gözlenmiştir. İlaç kullanımının yaygınlaşmasıyla birlikte ciltteki mavimsi etki yaygın bir şekilde bildirilmeye başlanmıştır. Bulgular, asetanilit'in neden olduğu bu maviye dönüş etkisinin methemoglobinden kaynaklandığını düşündürmektedir. Asetanilit, hemotoksik olduğu bilinen anilin sentetik bir üründür. Gözlenen bu yan etki göz ardı edilemez, bu nedenle bu ilacın yeni türevlerinin araştırılması gerekmektedir. Daha sonra ilaç firmaları etkileri ve yan etkileri daha iyi olan ilaçlar üretmeye çalışmıştır. O zamanlar fenasetin metaboliti olduğu düşünülen parasetamol böyle bir ilaçtır.

Zamanın önde gelen farmakologlarından biri olan J. Von Mering'e ilaç şirketleri tarafından parasetamol'ün klinik kullanılabilirliği konusundaki görüşü sorulmuştur. Öte yandan parasetamol'ün fenasetin'den daha iyi özelliklere sahip olmadığını belirtmiştir. Yaptığı çalışmalarda asetanilit kadar parasetamol'ün de methemoglobinemi'ye neden olduğunu gözlemlemiştir. İlk olarak 1893'te Von Mering tarafından ilaca dahil edilmiştir. Von Mering tarafından gözlemlenen asetaminofen kaynaklı methemoglobinemi'nin, o sırada saf asetaminofen üretilmemesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Fenasetin metabolizmasını 1946'da incelemeye başlayan Amerikalı bilim adamları Axelrod, Brodie ve diğerleri, parasetamol'ün fenasetin ana aktif metaboliti olduğunu göstermiştir. Ayrıca fenasetin'in anilin'e dönüşme potansiyeli varken parasetamol'e dönüşme potansiyeli yoktur. Axelrod ve ekibi tarafından toplanan verilere göre, parasetamol'ün methemoglobinemi'ye neden olduğu bilinmemektedir ve tam olarak fenasetin tarafından gösterilen analjezik ve antipiretik aktiviteyi sağlamaktadır (Ertürk, 2022).

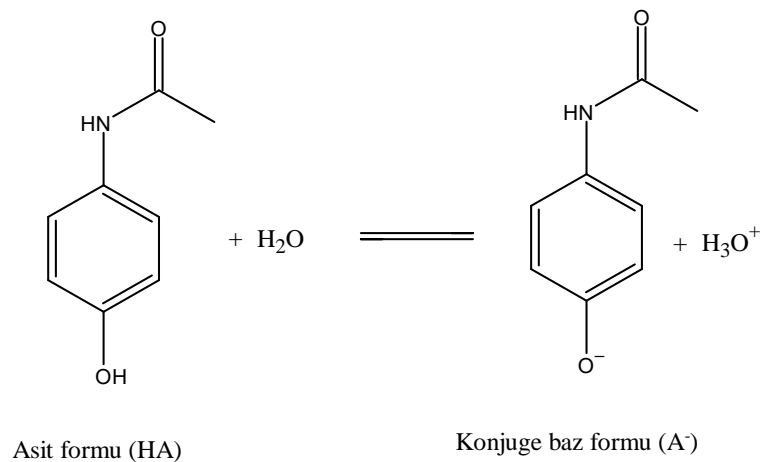
1.1.2. Parasetamol'ün Yapısı ve Kimyasal Özellikleri

Parasetamol fenasetin aktif metabolitidir. Güçlü analjezik ve antipiretik etkilere sahiptir. Opioid olmayan sentetik bir ilaç olan para-aminofenol türevi bir ilaçtır. Parasetamol'ün kimyasal adı N-(4-hidroksifenil) asetamid'dir. Molekül formülü $C_8H_9NO_2$ 'dir (Şekil 1.1). Molekül ağırlığı 151,17 g/mol, erime noktası 169 °C, yoğunluğu 1,263 g/cm³ ve suda çözünürlüğü 1,4 g/100 mL (20 °C)'dir.



Şekil 1.1. Parasetamol'ün molekül yapısı

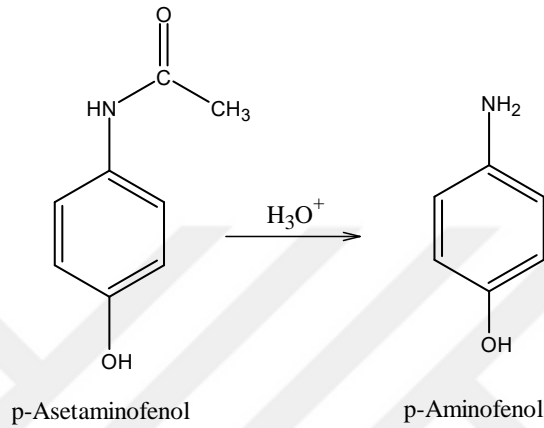
Parasetamol zayıf asit özelliğine sahiptir. Yapısında amid grubu (-HN-CO-R), aromatik benzen halkası ve hidroksil grubu (-OH) olmak üzere üç fonksiyonel grup vardır. Parasetamol'ün asit-baz dengesi Şekil 1.2'de gösterilmiştir.



Şekil 1.2. Parasetamol'ün asit ve baz formu

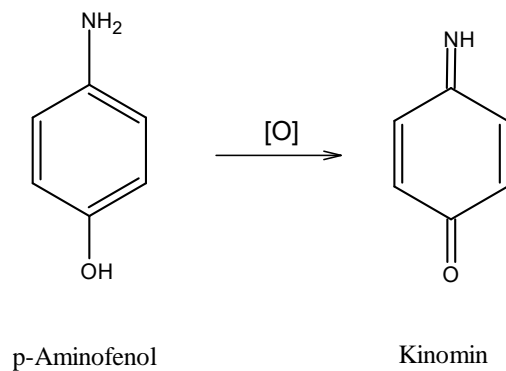
Parasetamol'ün pK_a'sı 9,5'tir. Parasetamol apolar çözücülerde düşük, orta polariteye sahip çözücülerde ve alkollerde iyi çözünür. Kuru ve saf parasetamol 45 °C'ye kadar kararlıdır. Asetaminofen sentezinde; sentetik hammaddelerin, reaktiflerin

ve çözücülerin kalitesi, reaksiyon koşulları, saflaştırma işlemi, uygun olmayan depolama koşulları (sıcaklık, pH vb.) gibi faktörlerden dolayı çeşitli safsızlıklar oluşur. Bu safsızlıkların en önemlisi 4-aminofenol'dür. 4-aminofenol, asetaminofen sentezinde bir ajan olarak kullanılır. Ayrıca parasetamol nemli koşullarda saklanırsa 4-aminofenol'e hidrolize olur (Şekil 1.3). Asetaminofen'in 4-aminofenol hidrolizi asit ve baz katalizli ortamlarda gerçekleşir.



Şekil 1.3. Parasetamol'ün 4-aminofenol'e hidrolizi

Parasetamol'ün oksidasyonu sırasında bu bileşiğin oksidasyonuna ek olarak safsızlık olarak bilinen 4-aminofenol'ün kinolin ve diğer bileşiklere dönüştüğü bildirilmiştir (Şekil 1.4). Bu olay bir renk değişimi olarak gözlemlenebilir. Yapılan çalışmalar sonucu 4-aminofenol'ün teratojenik ve nörotoksik etki gösterdiği bildirilmiştir.



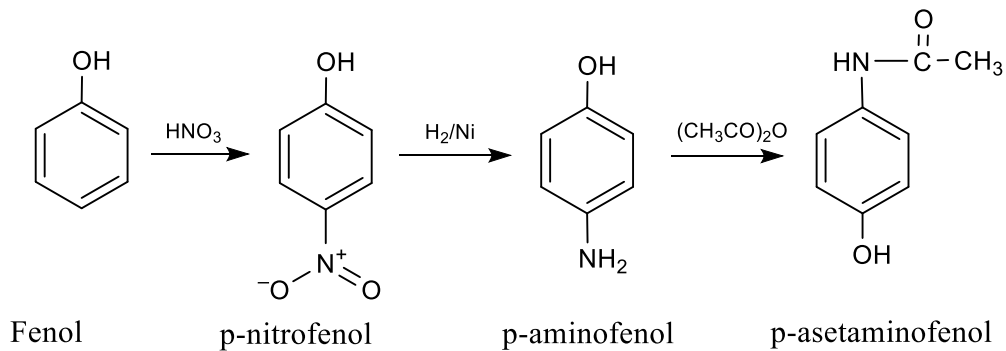
Şekil 1.4. 4-aminofenol'ün kinomin'e dönüşümü

Aspirin ile aynı analjezik ve antipiretik etkilere sahiptir. Parasetamol pediatrie aspirin'e alternatif olarak kullanılır. Bununla birlikte, anti-inflamatuar etkisi aspirin kadar güçlü değildir. Parasetamol inflamasyonla ilgili endikasyonlarda kullanılmaz. Ancak NSAİ ilaçlar ile birlikte kullanıldığında analjezik etkisi artar. Periferik doku, siklooksijenaz'ın (COX) zayıf bir inhibitörüdür.

Parasetamol zehirlenmesine aşırı doz neden olur. Yetişkinlerde günde 4 gramın üzerinde parasetamol alımı hepatotoksisite riski oluşturur. Oral uygulama farelerde 400-900 mg/kg, sıçanlarda ve tavşanlarda 2000 mg/kg, köpeklerde 500 mg/kg ve kedilerde >50 mg/kg ile sonuçlanmıştır (Erfidan, 2016; Neşetoğlu, 2016).

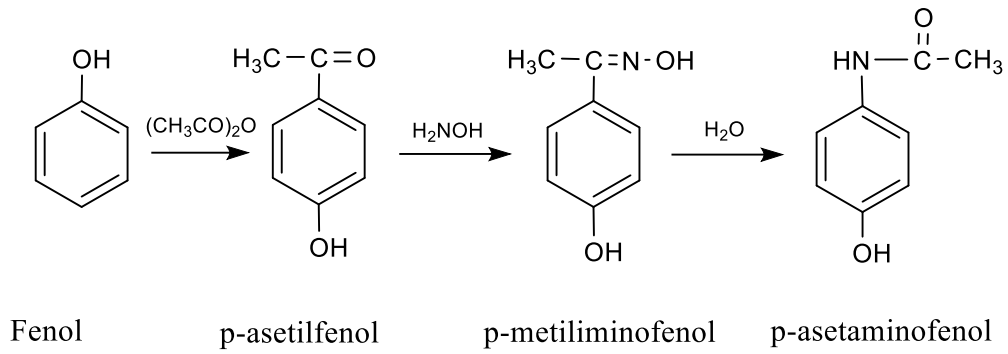
1.1.3. Parasetamol'ün Sentezi

Parasetamol yaygın olarak kullanıldığı için büyük miktarlarda üretilir ve sentez yöntemleri de çeşitlidir. Fenol, asetaminofen'in ticari üretiminde yaygın olarak kullanılmaktadır. Fenol'ün nitrasyonu ile oluşan o- ve p-nitrofenol'lerin karışımı damıtma yoluyla izomerlerine ayrılır. Elde edilen p-nitrofenol izomerleri indirgenerek p-aminofenol elde edilir ve bu bileşiğin asetilasyonu ile asetaminofen elde edilir. Başka bir yaklaşımda, fenol ve asetik anhidrit'in reaksiyonundan oluşan parasetamol, önce hidroksilamin ile bir oksim türevine dönüştürülür (Şekil 1.5).



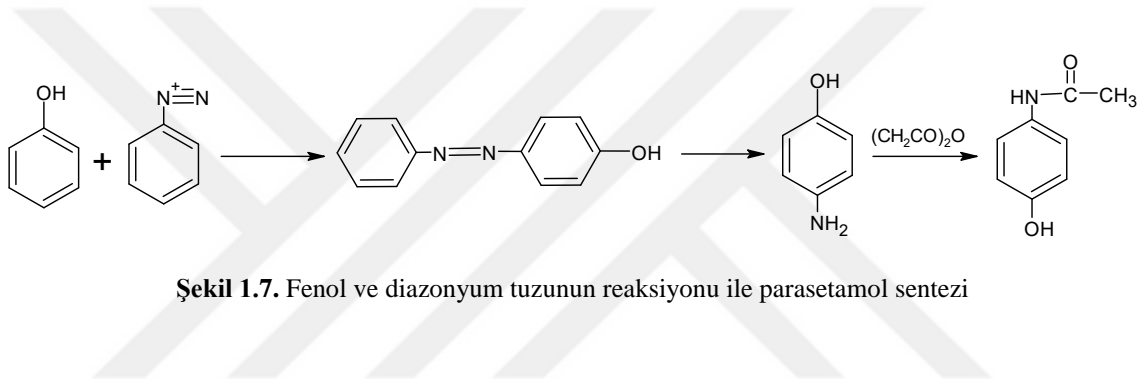
Şekil 1.5. Fenol'den parasetamol sentezi

Asetaminofen, bir oksim türevinin tiyonil klorür ve potasyum iyodür ile reaksiyonunun sonucunda gerçekleşir (Şekil 1.6).



Şekil 1.6. Fenol ve asetik anhidrit reaksiyonu ile parasetamol sentezi

Asetaminofen sentezi için başka bir yöntem, fenol ve diazonyum tuzlarının reaksiyonu sonucunda gerçekleşir (Şekil 1.7) (Adataş, 2011).



Şekil 1.7. Fenol ve diazonyum tuzunun reaksiyonu ile parasetamol sentezi

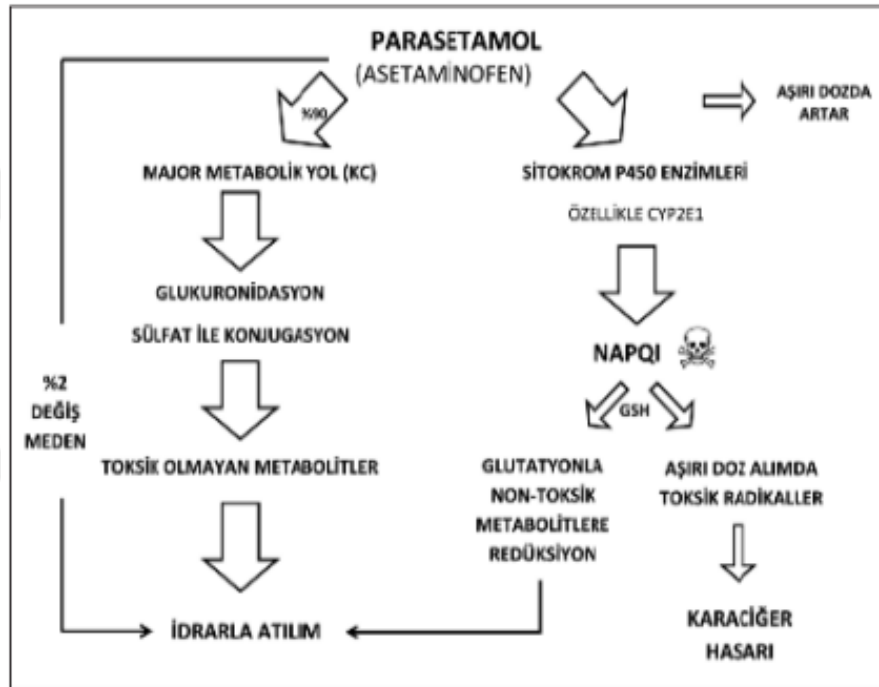
1.1.4. Parasetamol'ün Farmakolojik Özellikleri

Parasetamol gibi diğer analjeziklerden farklı olarak peroksitsiz hipotalamus ve omurilikte prostaglandin sentezini inhibe eder ve erken etki gösterir. Plazma seviyeleri 30-60 dakikada maksimuma ulaşır. Gıda emilimini azaltır. İlk dozdan sonra analjezik etki 3-4 saat sürer. Çoğu asetaminofen, karaciğerde glukuronik asit ve sülfat ile birleştirilir ve böbrekler tarafından atılır. Olağan dozun eliminasyon yarı ömrü, doğrusal olmayan eliminasyon kinetiği kullanılarak 2,4 saattir ve bu süre 7,3 saati aşabilir.

Parasetamol'ün solunum, kardiyovasküler sistem ve asit-baz dengesi üzerinde anlamlı bir etkisi yoktur. Mideyi tahriş etmez. Protrombin sentezi üzerinde çok az etkisi vardır. Plazma proteinlerine fazla bağlanmaz. Aspirin'in aksine, oral antikoagülanlarla önemli bir etkileşime girmez. Aspirin'den farklı olarak ürik asit atılımını etkilemez ve ürikozürik ilaçların etkinliğini azaltmaz. Parasetamol sıvı ilaç olarak verilebilir. Bu nedenle parasetamol, özellikle bebekler ve küçük çocuklar için formüle edilmiştir.

Parasetamol oral olarak 500-1000 mg dozlarda verilir. Gerekirse bu doz 4-6 saatte bir tekrarlanır. Maksimum günlük doz genellikle 4 g olarak kabul edilir. Bazı

kaynaklarda 3 g hatta 2,6 g olarak geçmektedir. Böbrek yetmezliği ve alkolizmi olan hastalar dozu azaltmalıdır. Yukarıdaki dozun 5-10 günden fazla kullanılması önerilmez. Çocuklarda hepatotoksisite potansiyeli daha düşük olduğundan kg başına doz daha yüksektir, bir kez 10 mg/kg doz verilir. 6-12 yaşları arasında tek seferlik dozun 20-30 mg/kg'ye çıkabileceği bildirilmiştir. Parasetamol'ün biyoyararlanımı, yemekle birlikte veya yemekten sonra alındığında önemli ölçüde azalır; en iyi şekilde aç karnına alınır (Adataş, 2011). Şekil 1.8'de parasetamol'ün normal ve yüksek dozlarda alındığında vücutta metabolizasyonu gösterilmiştir (Armağan, 2022).



Şekil 1.8. Parasetamol'ün normal ve yüksek dozlarda alındığında vücutta metabolizasyonu

1.1.5. Parasetamol'ün Toksisitesi

Parasetamol için günde 4 g altındaki dozlar genellikle güvenli kabul edilir. Genel olarak, parasetamol güvenlidir ve önerilen dozda herhangi bir zararlı veya toksik yan etki göstermez. Özellikle düzenli ve yüksek dozlarda (> 4 g/gün) alındığında, tehlikeli yan etki riski vardır. Bu ilaca ulaşılma kolaylığı nedeniyle, insan vücudu için öldürücü olabilecek aşırı dozları tekrar tekrar ilişkilendirilmektedir (Manjunatha ve ark., 2021; Hanabaratti ve ark., 2020; Palakollu ve ark., 2020; Ensafi ve ark., 2015; Silva ve ark., 2006; Teker ve ark., 2020; Dinç ve ark., 2020; Singh ve ark., 2018). Bununla

birlikte, aşırı dozda parasetamol veya aşırı duyarlılık, nefrotoksik ara metabolitlerin oluşumuna, özellikle "N-asetil-p-benzokinon-imin" artışına yol açar (Manjunatha ve ark., 2021; Uzun ve ark., 2021).

Asetaminofen'in hepatotoksitesisi, akut yüksek doz alımı, günlük 4-6 g kronik alımı veya bazı komorbid popülasyonlarda daha düşük dozlarla ortaya çıkabilir. Çalışmada akut karaciğer yetmezliği ile sonuçlanan medyan doz günde 7,5 g'dır (Ertürk, 2022). Bu durum baş ağrısı, sinirlilik, karaciğer yetmezliği, huzursuzluk, mide bulantısı, deri döküntüleri, nöbetler, uykusuzluk, böbrek hasarı, titreme ve pankreas iltihabı gibi bazı semptomlara neden olabilir (Manjunatha ve ark., 2021; Hanabaratti ve ark., 2020; Uzun ve ark., 2021).

Ayrıca mikromolar düzeydeki bu ürün, DNA hasarı ve apoptozu artırarak damar endotel disfonksiyonuna ve nörodejenerasyona neden olabilir. Ayrıca, parasetamol'ün hidrolitik bozunma ürünü, teratojenik etki ve nefrotoksositeye neden olabilen 4-aminofenol'dür (Manjunatha ve ark., 2021; Zhiqiang ve ark., 2019). Bu nedenle, parasetamol'ün farmasötik formülasyonda belirlenmesi ve kalite kontrolünün yapılması ve bu ilacın biyolojik sıvılarda izlenmesi için basit bir analitik tekniğin geliştirilmesi halk sağlığı açısından çok önemlidir (Li ve ark., 2021; Teker ve ark., 2020; Zhiqiang ve ark., 2019). İlaçların kalitatif ve kantitatif tayini için en önemli tekniklerden biri sensör tasarımıdır. Spesifiklik ve duyarlılık, bir hedef analitin belirlenmesine yardımcı olabilecek önemli parametrelerdir (Palakollu ve ark., 2020).

1.1.6. Parasetamol'ün Etki Mekanizması

Parasetamol'ün analjezik ve antiinflamatuvar etki mekanizmasında periferik ve/veya santral yolların yer aldığı belirtilmektedir. Parasetamol'ün (COX) inhibitörleriyle farmakolojik olarak bazı ortak özellikler gösterdiği belirtilse de zayıf antiinflamatuvar özellik göstermesi onun tipik COX inhibisyonundan farklı bir mekanizmaya sahip olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca COX inhibitörlerinin etki göstermediği ağrı modellerinde parasetamol'ün analjezik etki göstermesi onun COX inhibisyonundan farklı etki mekanizması olabileceği fikrini güçlendirmiştir. Parasetamol için belirtilen potansiyel mekanizmalar arasında; COX enzim inhibisyonu, endojen opioidlerjik sistemle etkileşim, L-arjinin/nitrik oksit (NO) sisteminin etkisi, P maddesi veya N-metil-D aspartat (NMDA) aracılı etkisi, inen inhibitör serotonerjik

sistem üzerine etkisi, parasetamol'ün aktif metabolitlerinin beyinde kanabinoid (CB) ve vaniloid reseptörleri üzerine etkisi sayılabilir (İlkaya ve ark., 2013).

1.1.7. Parasetamol Analizinde Kullanılan Yöntemler

Şimdiye kadar yayınlanan makalelere göre, parasetamol tayini için uygulanmış farklı hassas yöntemler vardır. Bunlar arasında titrimetri (Srivastava ve ark., 1985; Ayensu Okai ve ark., 2016; Vincent ve Relli-Dempsey, 2018), kolorimetri (Shihana ve ark., 2010; Archer ve Richardson, 1980; Bailey, 1982; Jain ve ark., 2021), spektrofotometri ve spektroskopi (Kokilambigai ve Lakshmi, 2021; Farid ve ark., 2022; Barros ve ark., 2021; Thanoon ve ark., 2021), gaz kromatografisi (Zambakjian ve Alhaj Sakur, 2020; Yilmaz ve Ciltas, 2015; Speed ve ark., 2001; Murray ve Boobis, 1991; Belal ve ark., 2009), yakın kızılötesi spektroskopisi (Becht ve ark., 2021; Guio ve ark., 2021; Muntean ve ark., 2021; Eustaquio ve ark., 1999), yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) (İbrahim ve ark., 2021; Borahan ve ark., 2019; Palur ve ark., 2020), kemilüminesans (İranifam ve ark., 2019; Emdadi ve ark., 2021; İranifam ve ark., 2021; Ruengsitagoon ve ark., 2006), floresans (Perera ve ark., 2019; Murillo ve García, 1996; Moreira ve ark., 2005; Alves ve Poppi, 2009), sıvı kromatografisi tandem kütle (Celma ve ark., 2000; Rizk ve ark., 2021; Mohamed ve ark., 2018), kılcal elektroforez (Çakir ve ark., 2019; Alatawi ve ark., 2022) ve ince tabaka kromatografisi (TLC) (Youssef ve ark., 2019; İbrahim ve ark., 2021)'dir. Bu yöntemlerden bazıları zaman alıcıdır. Çünkü belirlemeden önce birkaç ön adıma ihtiyaç duyulur. Genel olarak, bu yöntemler parasetamol'ün rutin analizi için uygun değildir, çünkü pahalı aletler gerektirir veya numune, analizden önce ön muamele adımları gerektirir (Saygal ve ark., 2021). Kalite kontrol ve tıbbi laboratuvarlardaki analitik çalışmalarda, ilaç bileşeninin belirlenmesi için analizin maliyeti, uygulaması, duyarlı olabilmesi, tekrarlanabilmesi, tutarlı olabilmesi ve hızlı olması çok önemlidir (Konnur ve Nandibewoor, 2020).

Farklı teknikler arasında, elektrokimyasal teknikler seçicilik, güvenilirlik, kesinlik, tekrarlanabilirlik, geniş doğrusallık, hızlılık, doğruluk ve düşük maliyetli analitik tekniklerdir. Ayrıca insan sağlığı ve güvenliği için analitik yöntemin kararlılık, duyarlılık, seçicilik ve tekrarlanabilirlik açısından geliştirmesi temel alınır (Wei ve ark., 2019; Konnur ve Nandibewoor, 2020). Özellikle voltametrik yöntemler yüksek hassasiyet, düşük maliyetli ekipman ve analitik sürecin basitliği olarak tanımlanmaktadır (Sasal ve ark., 2020). Voltametrik analizde temel unsur, üzerinde

depolarizatörün indirgendiği veya yükseltgendiği çalışma elektrotudur (Fendrych ve Baś, 2020).

Parasetamol'un belirlenmesi için voltametrik çalışmalarda yaygın olarak kullanılan sensörler modifiye edilmiş elektrotlardır. Voltametrik yöntemler elektrokimyasal kararlılık, çok düşük gaz geçirgenliği, çok düşük termal genleşme katsayısı ve iyi biyouyumluluk sergilemektedir. Camsı karbon (GC) elektrot yüzeyinde yapılan işlemler sırasında oksitlenebilir, daha sonra elektrot yüzeyinde redoks reaksiyonunu kolaylaştıran daha fonksiyonel gruplar bulunabilir. Bu nedenle elektrokimyasal yöntemle aktifleştirilmiş GC elektrotlar diğerlerine kıyasla hızlı elektron transfer, düşük kapasitif akım, tersinirlik, hassasiyet, kararlılık ve tekrarlanabilirlik göstermektedir (Mulyasuryani ve ark., 2019; Goyal ve Singh, 2006; Alagarsamy ve ark., 2018; Mülazımoğlu ve ark., 2011; Mülazımoğlu ve Mülazımoğlu, 2012; Mülazımoğlu, 2010; Yılmaz ve Mülazımoğlu, 2012; Feyisa ve ark., 2020).

1.1.8. İlaç Etkileşimleri

Alkol: Kronik alkolizm, parasetamol'e bağlı hepatik nekroz oluşumunu artırır.

Metoklopramid: Dopamin antagonisti metoklopramid, sindirim sisteminden emilimini artırarak asetaminofen'in serum düzeylerini artırır.

Aminopirin ya da antipirin: Aminopirin, asetaminofen'in hepatotoksik ve nefrotoksik etkilerini artırır.

Barbitürat: Parasetamol ile birlikte kullanıldığında hepatotoksik etkileri şiddetlendirebilir.

Kodein: Asetaminofen'in hepatotoksik ve nefrotoksik etkilerini artırabilir.

Propantelin: Peptik ülserler için kullanılan bu antikolinergik ilaç, gastrik boşalma süresini uzattığı için parasetamol emilim hızını azaltır. Bununla birlikte, emilen ilaç miktarı değişmez.

Meperidin HCl: Narkotik analjezikler, gastrik boşalma süresini etkileyerek asetaminofen absorpsiyon hızını yavaşlatırlar.

Besin: Karbonhidrat açısından zengin gıdalarda yüksek olan pektin, asetaminofen emilimini azaltabilir.

Beta adrenerjik reseptör blokerleri: Bazı durumlarda, propranolol gibi ilaçlar karaciğere kan akışını yavaşlatabilir. Yüksek doz parasetamol ile birlikte alındığında ilacın karaciğere geçişini bozar ve toksik metabolitlerin oluşum hızını yavaşlatır.

Oral antikoagülan: Protrombin zamanını uzatabilir.

Klorpromazin: Parasetamol bu ilacın metabolizmasını inhibe eder.

1.1.9. Parasetamol'ün Tedavide Kullanımı

Parasetamol rektal, oral veya intravenöz olarak verilebilir. Parasetamol, ateş düşürücü, steroidal olmayan bir iltihap önleyici ilaçtır. Analjezik bir bileşik olarak, bu ilaç genellikle hafif ile orta şiddette ağrı durumlarında kullanılır. Aspirin intoleransı olan, peptik ülser hastalığı veya hemofili öyküsü olan, antikoagülan veya ürikosürik ilaçlar (gut tedavisi için) kullanan veya Reye sendromu riski taşıyan hastalarda aspirin yerine parasetamol kullanılmaktadır. Parasetamol oral olarak 500-1000 mg dozlarda verilir. Gerekirse bu doz 4-6 saatte tekrarlanabilir. Maksimum günlük doz genellikle 4 g olarak kabul edilir. Bazı kaynaklarda 3 g hatta 2,6 g olarak geçmektedir. Böbrek yetmezliği ve alkolizmi olan hastalar dozu azaltmalıdır. Yukarıdaki dozun 5-10 günden fazla kullanılması önerilmez. Çocuklarda hepatotoksisite potansiyeli daha düşük olduğundan kg başına doz daha yüksektir, bir kez 10 mg/kg doz verilir. Parasetamol 15 yaş üstündeki erişkinlere bol suyla günde 1-3 kez 500 mg dozunda verilir. 7-15 yaş arası çocuklara günde 1-3 kez 250 mg, 7 yaşından küçüklere 20-30 mg/kg/24 saat dozlarında uygulanır. Böbrek yetmezliği durumlarında iki alış arasında en az 8 saat olmalıdır (Armağan, 2022).

1.2. Glisin

Glisin (Gly), tek bir carbon atomuna bağlı hem amin hem de karboksil grubundan oluşur. Küçük boyutu, proteinlerde esnek bir bağlantı olarak işlev görmesine yardımcı olur ve hücre dışı bir sinyal molekülü olan helislerin oluşumuna, hücre zarları ve enzimler üzerindeki tanıma bölgelerine, hormon öncüllerinin konjugasyonu ve glisin uzantısı yoluyla moleküler aktivitenin bir değiştiricisine izin verir. Serbest glisin'in doku iskemisi, hipoksi ve reperfüzyon gibi zararlara karşı korumada bir rolü olabileceğine dair önemli deneysel çalışmalar bulunmaktadır.

1.2.1. Glisin'in Yapısı ve Kimyasal Özellikleri

Glisin formülü $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ olan apolar bir amino asittir. Glisin renksiz, tatlımsı kristal bir katıdır. Yapısal olarak proteinlerde bulunan 20 amino asit arasında en basit olanıdır. Glisin'deki α -karbon atomu da bir hidrojene bağlı olduğu için, glisin optik olarak aktif değildir, diğer bir deyişle optik izomeri bulunmamaktadır. Yan zincirinin olmamasından dolayı iki polipeptid ana zincirinin birbirlerine oldukça yakınlaşabilecekleri bölümleri oluştururlar. Ayrıca glisin diğer amino asitlerden çok daha fazla esnektir, bu sayede ana zincirin hareket ettiği ve hatta kırıldığı bölümlerdir.

Glisin en küçük amino asit olması nedeniyle diğer amino asitlerin sığamadığı birçok yere sığabilmektedir. Örnek olarak, kolajen heliksinin içinde amino asitlerden sadece glisin bulunabilmektedir. Glisin, evrimsel olarak bazı proteinlerin belli pozisyonlarında sürekli olarak korunmuştur. Örnek olarak, sitokrom, miyoglobin ve hemoglobin yerilebilir. Çünkü glisin'i daha büyük bir amino asitle değiştiren mutasyonlar bu proteinlerin yapısını tamamen bozmaktadır. Proteinler genellikle az sayıda glisin yapıtaşı içermektedir.

Birçok biyokimyasal reaksiyon, amino asit radikallerini içerir. Örneğin, serbest radikallerin penisilin ve sefaloforin biosentezinde ve meyvelerin olgunlaşması sırasında siklopropilglisi'nin etilene biyodönüşümünde ara maddeler olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır. Ayrıca farmakoloji, toksikoloji ve radyasyon biyolojisinde önemli olan biyolojik materyallerdeki oksidatif hasar sıklıkla bu tür radikaller aracılığıyla gerçekleşir.

Amino asitlere ve türevlerine özgü alifatik radikaller, R-karbon merkezli radikallerdir. Amino grubu serbest baz formunda mevcut olduğunda, elektron çeken karboksil grubunun ve elektron veren minik parçanın sinerjik etkisi yoluyla, eşleşmemiş spin yoğunluğunun kapsamlı bir şekilde yer değiştirmesi ve radikalın artan bir stabilitesi vardır. Bununla birlikte bu sözde kaptodatif etki, amino grubu protonlandığında kaybolur, böylece ana aminoasitlere göre protomerik radikal türlerinin özelliklerini güçlü bir şekilde değiştirir. Bu nedenle, sulu çözeltilerdeki amino asit radikallerinin yapısal, termodinamik ve spektroskopik özelliklerinin daha iyi bilinmesi, farklı alanlarda önemli bir etkiye sahip olabilir. Bunun sonucunda birkaç grubu hem teorik hem de deneysel yaklaşımlarla en basit amino asitten türetilen radikalleri araştırmaya teşvik etmiştir (Rega, 1998). Glisin güçlü hidrofilik özelliğe sahiptir. Elektrokimyasal

polimerizasyon ile modifiye edilmiş elektrot yüzeyinde immobilize edilebilir (Wei ve ark., 2019).

1.2.2. Glisin'in Tarihçesi

Glisin, 1820'de Fransız kimyager Henri Braconnot tarafından jelatini sülfürik asitle kaynatarak hidroliz ettiğinde keşfedilmiştir (Plimmer, 1912). Başlangıçta buna "jelatin şekeri" adını vermiştir (Braconnot, 1820; MacKenzie, 1822). Ancak Fransız kimyager Jean-Baptiste Boussingault 1838'de nitrojen içerdiğini göstermiştir (Boussingault, 1838). 1847'de, Alman kimyager Justus von Liebig'in öğrencisi olan Amerikalı bilim adamı Eben Norton Horsford, "glikokol" adını önermiş; (Horsford, 1847; Ihde, 1970) ancak bir yıl sonra İsveçli kimyager Berzelius daha basit olan şimdiki adını önermiştir (Berzelius, 1848; Nye, 1999). Adı, Yunanca "γλυκύς" "tatlı tatma" kelimesinden gelir. Glisin hidrolize proteinden izole edilebilse de kimyasal sentezle daha rahat üretilebildiği için bu yol endüstriyel üretim için kullanılmaz (Okaför, 2016).

1.1.3. Fizyolojik Fonksiyonları

Glisin merkezi sinir sisteminde, özellikle omurilik, beyin kökü ve retinada olmak üzere inhibitör (sinir iletişimini engelleyici) bir nörotransmitterdir. Nöronlar üzerindeki glisin reseptörleri uyarıldığında, nöronun içine iyonotropik reseptörler vasıtasıyla Cl⁻ akışı gerçekleşir. Negatif yüklü iyonların nöron içerisinde birikmesi inhibitör postsinaptik potansiyele neden olur. Nöronun uyarılması daha da zorlaşır. Striknin iyonotropik glisin reseptörleri üzerinde etkili bir antagonisttir. Glisin insan vücudundaki hücreler tarafından fizyolojik ihtiyaçları karşılayacak miktarda sentezlenebildiği için beslenme yoluyla dışarıdan alımı şart değildir.

Yer aldığı metabolik olaylar;

- Safra tuzu sentezi
- Pürin sentezi
- Hippurat sentezi (Sodyum benzoat ile oluşturduğu yapı)
- Sarkozin
- (N-metil glisin) sentezi
- Kreatin sentezi

- Porfirin sentezi
- Glutasyon sentezi

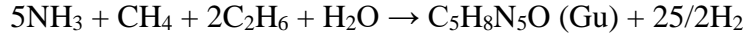
1.3. Guanin

Guanin (Gu), (2-amino-1H-purin-6(9H)-on) DNA ve RNA nükleik asitlerinde bulunan moleküldür. Diğerleri sitozin, timin, adenin ve urasil olmak üzere beş asıl azotlu bazdan biridir. $C_5H_5N_5O$ formüllü bir pürin türevi olan guanin Watson-Crick baz eşleşmesinde sitozin ile 3'lü hidrojen bağı kurar. Çift bağlarla eşlenmiş bir pirimidin-imidiazol çember sistemi içerir ve doymamış bisiklik hali düzlemseldir. Guanin nükleotidine guanin anozin denir.

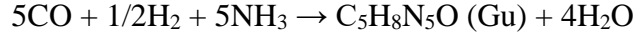
Guanin kuvvetli asit ile glisin, amonyak, karbondioksit ve karbonmonoksit hidrolize edilebilir ve ilk kez ksantin deamine edilmiştir. Guanin, DNA'daki diğer pürin türevi olan adeninden daha kolay okside olabilir. Erime noktası $350\text{ }^{\circ}\text{C}$ gibi yüksek bir değerdir ki bu, okso ve amino grupları arasındaki molekül içi hidrojen bağlarının kristalize bir şekilde düzenli olduğunu gösterir. Bu molekül için bağlar dolayısı ile guanin suda tam olarak çözünmez ancak seyreltik asit ve bazlar ile çözünebilir. Guanin ayrıca bazı balıkların pullarında, memelilerin karaciğer ve pankreasında ve kuş pisliğinde bulunan beyaz, şekilsiz bir maddenin de ismi olarak bilinir.

1.3.1. Guanin'in Sentezi

Eşit miktarda guanin amonyum siyanür'ün (NH_4CN) polimerizasyonu ile oluşabilir. Levy ve ark., tarafından yapılan iki deneyde görülmüştür ki, 10 mol L^{-1} NH_4CN 'nin $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de 24 saat ısıtılması $\%0,0007$ 'lik bir ürün ortaya çıkarmıştır, $0,1\text{ mol L}^{-1}$ NH_4CN 'nin $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de 25 yıl boyunca soğutulması ile de $\%0,0035$ 'lik bir ürün elde edilmiştir. Bu bulgular eski dünya koşullarında donmuş bölgeleri guanin kendiliğinden oluşabileceğine işaret etmektedir. Yuasa'nın bulgularına göre NH_3 , CH_4 , C_2H_6 50 mL suyun elektrikle muamele edilmesi ve ardından asit hidrolizi ile $\%0,00017$ ürün oluştuğu gözlenmiştir. Ancak yine de guanin ortaya çıkışının yalnızca reaksiyonunun kontaminasyonu ile olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir (Levy ve arkadaşları, 1999).



Bir Fischer-Tropsch sentezi de adenin, urasil ve timin ile beraber guanin'in de oluşmasını sağlayabilir. CO, H₂ ve NH₃ içeren eş molar bir gaz karışımının 700 °C'ye 15-24 dakika boyunca ısıtılıp, hızlıca soğutulup daha sonra 100 ile 200 °C de alumin katalizörü ile 16-44 saat boyunca bekletildiğinde açığa guanin ve urasil'in ürün olarak çıktığı gözlenmiştir.



Başka bir sentezi, %90 N₂-%10 CO-H₂O gaz karışımının yüksek sıcaklık plazma halinde yüksek basınçla sıkıştırılmasıdır (Miyakawa, 2000).

1.3.2. Guanin'in Diğer Kullanım Alanları

1656 yılında, Paris'te François Jaquin inci esansı olarak adlandırdığı, guanin'i bazı balıkların pullarından ayıklamıştır. Kozmetik endüstrisinde, kristalize guanin birçok üründe parlak inci etkisi veren katkı maddesi olarak kullanılmaktadır. Ayrıca plastik, metalik boya ve sahte incilerde de parlaklık ve renk vericisi olarak, rimel ve tırnak cilası ürünlerinde de parlaklaştırmayı sağlamak üzere kullanılmıştır. Sprey, boya ve oje olarak kullanılabilir. Alternatifleri ise mika, alüminyum, bronz partikülleri ve suni incidir. Örümcek ve akrepler daha az su kaybı sağlamak için atık metabolizma ürünü olarak hücre içinde amonyağı guanin'e çevirir ve vücut dışına bu şekilde atarlar (Wagner ve ark., 1903; Barreswil, 1861; Melissa, 2008; Benjamin ve ark., 2017).

1.4. Elektrokimya

Kimya biliminin bir alt dalı olup elektriksel bir iletken (metal, grafit veya yarı iletken) ile iyonik bir iletken (elektrolit) arayüzeyinde gerçekleşen reaksiyonları inceler. Elektrokimya da amaç kimyasal enerji ve elektrik enerjisi arasındaki değişimi incelemektir. Aslında, elektrokimya alanı çok çeşitli alanları (elektroforez, korozyon vb.), cihazları (elektrokromik göstergeler, elektro-analitik sensörler, piller ve yakıt hücreleri gibi) kapsar.

Elektrokimyasal yöntemlerin başlıca avantajları, eser miktarda türlerin hassas ve iyonik türlerinin seçici olarak belirlenmesine izin vermeleri, ekipmanın ucuz ve tasarım

açısından basit olması ve aynı zamanda çoğu bileşiğin elektrokimyasal davranışı ile bunların arasında bir ilişki olmasıdır. Elektro-analitik teknikleri kullanarak:

- Elektrot reaksiyonunun mekanizması belirlenebilir.
- Elektrokimyasal ve kimyasal reaksiyonların kinetiği incelenebilir.
- Adsorpsiyon olayı olup olmadığı anlaşılabilir.
- Difüzyon katsayısı bulunabilir.
- Elektrot yüzey alanı bulunabilir.
- Aktarılan elektronların sayısı bulunabilir.

1.4.1. Elektroanalitik Kimyada Kütle Aktarımı

Elektrokimyasal çalışmalarda, katı elektrotların yüzeyinde modifiye edilecek moleküller elektrot yüzeyine üç farklı şekilde taşınabilir. Bunlar sırasıyla difüzyon, göç ve konveksiyondur.

Difüzyon: Çözeltinin iki bölgesi arasında konsantrasyon farkı varsa (elektrot yüzeyinin başlangıçta temiz ve çıplak olması ve çözeltinin iyon veya moleküllerce zengin olması), iyonlar veya moleküller daha derişik alanlardan daha seyreltik alanlara geçmektedir. Bu işlem iki faz arasında denge sağlanıncaya kadar devam eder. Bu süreçte difüzyon hızı, konsantrasyon farkı ile orantılıdır.

Göç: İyonların bir elektrik alanının etkisi altında hareket ettiği süreçtir. Başka bir deyişle göç, iyonlar ve elektrotlar arasındaki elektrostatik çekim nedeniyle iyonların çözelti içindeki hareketini içermektedir. Bu işlem, hücre içi çözeltinin kütle transferinin ana nedenidir. İyonların elektrot yüzeyinden ayrılma veya elektrot yüzeyine ulaşma hızı genellikle elektrot potansiyeli arttıkça artar. Bu yük hareketi tarafından üretilen elektrik akımı da elektrik potansiyeli ile artar.

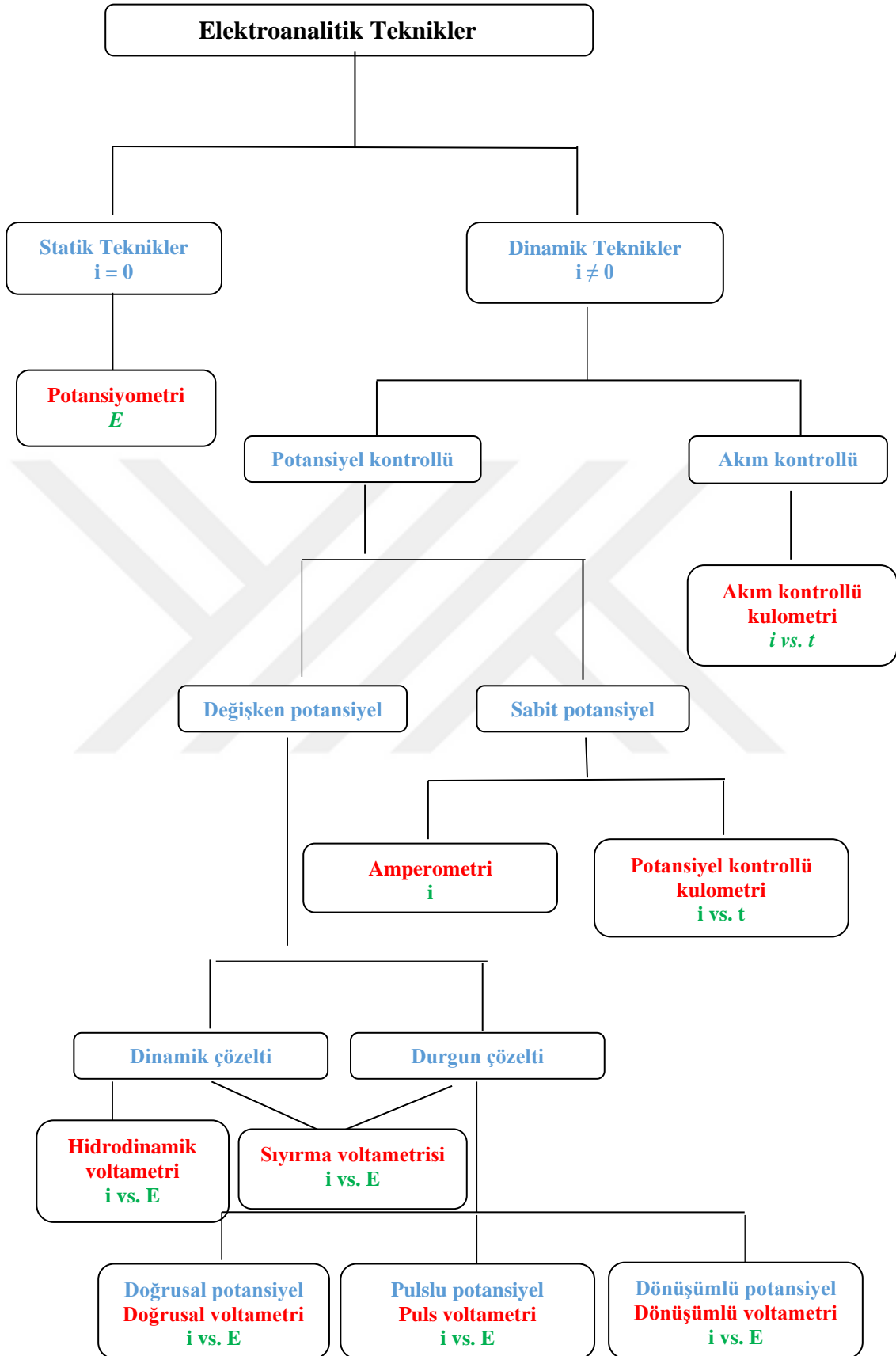
Konveksiyon: Maddeler elektrotlara veya elektrotlardan, mekanik yollarla da taşınabilir. Karıştırma veya çalkalama gibi olayların neden olduğu konveksiyon, elektrot yüzeyindeki difüzyon tabakasının kalınlığında bir azalmaya neden olarak konsantrasyon polarizasyonunu azaltır. Ayrıca, sıcaklık ve yoğunluk farklılıklarından kaynaklanan doğal konveksiyon da moleküllerin elektrotların içine ve dışına taşınmasına katkıda bulunur (Mülazımoğlu, 2009).

1.4.2. Elektroanalitik Tekniklerin Sınıflandırılması

Elektrokimyasal tekniklerde, bir elektrot çözelti sistemi üzerinde elektriksel bir etki ile indüklenir ve sistemin tepkisi ölçülür. Elektriksel etkinin türü ve sistemin tepkisi, elektrokimyasal tekniğin adından tam olarak anlaşılabilir. Bununla birlikte, hemen hemen tüm elektrokimyasal teknikler, teknik adında yer alan potansiyel, akım ve zaman parametrelerine sahiptir. Örneğin, voltametri, kronoamperometri ve kronokulometri terimlerinde sırasıyla potansiyel-akım, zaman-akım ve zaman-yük parametrelerinden teknik hakkında kabaca bilgi elde edilebilir.

En yaygın kabul gören sınıflandırma yöntemi Şekil 1.9'da gösterilmektedir. Şekil 1.9'da spesifik teknikler kırmızı ile, deneysel şartlar mavi renk ile ve analitik sinyaller yeşil renk ile gösterilmiştir (Harvey, 2019). Elektroanalitik yöntemler genel olarak net akımın sıfır olduğu denge statik yöntemi ve net akımın denge durumundan uzakta gözlemlendiği dinamik yöntem olarak ikiye ayrıldığı şekilden görülebilir. Dinamik yöntemler esas olarak potansiyel kontrollü veya akım kontrollüdür.

Elektrik potansiyelini veya akımı kontrol eden tekniklerde, bu parametreler büyük veya küçük genliklerle uygulanır. Büyük genlikli teknikler diğerlerinden daha yaygın olarak kullanılır (Sadıkoğlu, 2005).

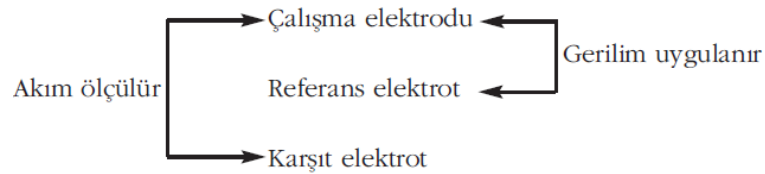


Şekil 1.9. Arayüzey elektrokimyasal teknikler (Harvey, 2019)

1.5. Voltametri

1.5.1. Voltametrik Yöntemler

Voltametri, denge halindeki bir elektrot/çözelti sisteminin uygulanan bir akım veya potansiyel tarafından tekrar bozulacağı şekilde bir sistemin davranışını inceleme yöntemidir. Voltametride, uygulanan potansiyelin ölçülen akım değerine karşı elde edilen grafiğe voltamogram denir. Voltametride genellikle bir çalışma elektrotu, bir referans elektrot ve bir de karşıt elektrot içeren üç elektrotlu bir sistem kullanır. Üç elektrotlu sistemin çalışma prensibi; çalışma elektrotu ile referans elektrot arasında potansiyel uygulanırken, çalışma elektrotu ile karşıt elektrot arasındaki akım ölçülmesi esasına dayanır.

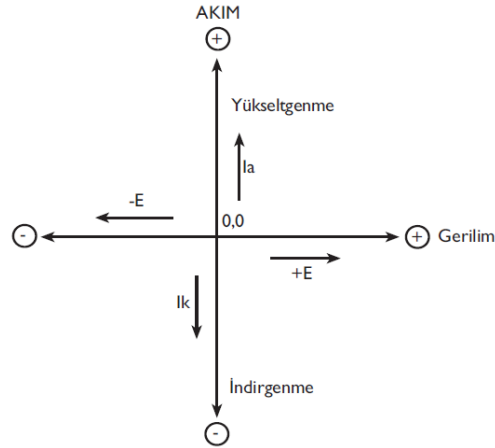


Voltametride, herhangi bir maddenin elektrokimyasal davranışını incelemek için maddenin elektriksel olarak aktif olması gerekir. Elektriksel olarak inert malzemelerin elektrokimyasal özellikleri incelenemez. Elektrota uygulanabilecek potansiyel aralığı üzerindeki sınırlamalar, kullanılan çalışma elektrotunun tipine, kullanılan çözücü ve elektrolite bağlıdır. İdeal olarak, bu potansiyel aralığı mümkün olduğu kadar geniş olmalıdır. Böylece daha fazla tür voltametrik olarak analiz edilebilir.

Şekil 1.10'da voltametride akım ve gerilim için kullanılan koordinat sistemini göstermektedir. Çalışma elektrotuna uygulanan potansiyel, anodik veya katodik bir olayın, yani bir yükseltgenme veya indirgenme reaksiyonunun meydana gelmesine neden olur. X ekseninin sağ tarafı pozitif gerilimi, yani anot gerilimini, sol taraf ise negatif gerilimi, yani katot gerilimini temsil eder. Y eksenini mevcut (I) değerini gösterir. Y ekseninin üst kısmı, oksidasyon bölgesini, yani anodik akımı (I_{pa}) temsil eder. Alt kısım, indirgenme bölgesini, yani katodik akımı (I_{pk}) temsil eder. Bir voltamogramda gözlemlenen her indirgenme veya yükseltgenme eğrisi aynı zamanda tepe noktası (indirgenme tepe noktası ve yükseltgenme tepe noktası) olarak da adlandırılır.

Akım değerleri, indirgenme pik akımı veya yükseltgenme pik akımı ile temsil edilir ve potansiyel değerleri, indirgenme pik potansiyel veya yükseltgenme pik

potansiyeli ile temsil edilir. Bu bilgilere dayanarak elde edilen voltamogramlar değerlendirilebilir ve çalışılan maddenin elektrokimyasal davranışı hakkında yorumlar yapılabilir.



Şekil 1.10. Voltametri için uygulanan koordinat sistemi

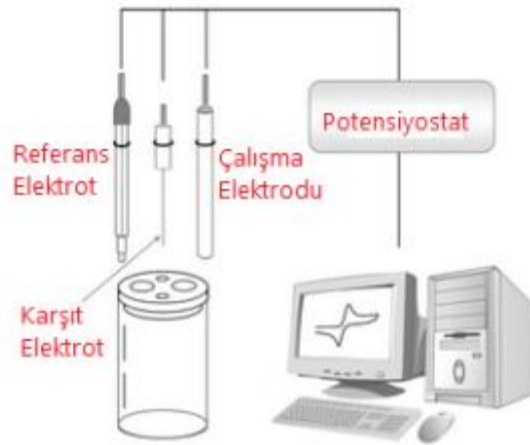
Voltametri; kullanılan elektrotların cinsine, uygulanan akım veya potansiyelin şiddetine, uygulanan akım veya potansiyelin sabit veya değişken olmasına göre sınıflandırılabilir (Şahin ve ark., 2009).

Voltametri, elektrot potansiyelini değiştirerek bir elektrolitik hücreden geçen akımı değiştiren elektroanalitik yöntemler için genel bir terimdir. Potansiyeli değişen elektrot, indikatör elektrot veya çalışma elektrotu olarak adlandırılır. Voltametri çeşitli tip ve şekillerde sensör elektrotlar kullanılmaktadır. Bunlar civa, platin, altın, camsı karbon vb. elektrotlardır.

Voltametri, uygulanan potansiyelin bir fonksiyonu olarak bir elektrokimyasal hücredeki akımı ölçerek bir analit hakkında bilgi elde ettiğimiz bir grup elektroanalitik yöntemi ifade eder. Bu bilgiyi küçük ölçekli veya elektrot polarizasyonunu destekleyen koşullar altında elde ederiz. Analit konsantrasyonuyla orantılı bir akım sabit bir potansiyelde izlendiğinde tekniğe amperometri denir. Polarizasyonu arttırmak için voltametri ve amperometride çalışma elektrotunun yüzey alanı en fazla birkaç milimetre, bazı uygulamalarda ise birkaç mikrometre kare veya daha azdır. Voltametri çeşitli ortamlarda yükseltgenme ve indirgenme süreçleri, yüzey adsorpsiyon süreçleri ve kimyasal olarak değiştirilmiş elektrot yüzeylerinde elektron transfer mekanizmaları hakkında temel araştırmalar için yaygın olarak kullanılmaktadır. Voltametri, bir

elektrokimyasal hücrede üretilen akım, tam konsantrasyon polarizasyon koşulları altında ölçülür.

Şekil 1.11’de voltametri deneylerinin yapıldığı üç elektrotlu hücre ve voltametrik ölçme sistemi verilmiştir.



Şekil 1.11. Voltametrik geleneksel üç elektrotlu ölçme sistemi

1.5.2. Voltametricde Kullanılan Destek Elektrolit ve Çözücüler

Elektroaktif maddelerin elektrotlara taşınması iyon difüzyonu ile sağlanır. Polarografide iyon göçü istenmeyen bir olgudur ve en aza indirilmelidir. Elektroaktif malzemelerde iyonların göçünü önlemek için analitik ortama eklenen çözeltilere destek elektrolitler denir. Destek elektrolitin bir başka yararı da çözeltinin direncini düşürerek IR düşme potansiyelini (ohmik potansiyel) düşürmesidir.

Elektrokimyasal deneylerde, deney başlamadan önce çözücünün ve destek elektrolitin belirlenmesi gerekir. Seçilen çözücünün elektrokimyasal inertliğini, iletkenliğini, çözünürlüğünü, kimyasal inertliğini, viskozitesini, dielektrik sabitini, ucuzluğunu ve saflaştırma kolaylığını bilmek gereklidir. Elektrokimyasal çalışmalarda en sık kullanılan organik çözücüler asetonitril (CH_3CN), dimetilformamid (DMF) ve dimetilsülfoksit DMSO’dur.

DMSO saf çözücüdür ve herhangi bir saflaştırma işlemi yapılmadan kullanılabilir. DMF’nin toksisite ve yan etkiler gibi dezavantajları vardır. DMSO’nun diğer bir dezavantajı, uygun olmayan sıvı aralığıdır. Bu nedenle DMSO ve CH_3CN ,

DMF'den daha uygun çözücülerdir. CH_3CN , 200-2000 nm bölgesinde geçirgen, polar organik bileşiklerin çoğunu ve bazı inorganik tuzları çözebilen çok güçlü bir çözücüdür.

CH_3CN 'nin dielektrik sabiti 37,5'tir ve oldukça iletkendir. DMSO ve DMF, alkali metal katyonlarını CH_3CN 'den daha iyi çözer. Ancak CH_3CN , Ag(I) ve Cu(I) iyonları ile kararlı kompleksler oluşturur. İnorganik maddeler için su ve alkoller daha uygundur.

Organik çözücüler kullanıldığında, destek elektrolit olarak genellikle tetrabutylamonyum tetrafloroborat (NBu_4BF_4) ve tetrabutylamonyum tetrafloroperklorat (TBATFC) kullanılmaktadır (Mülazımoğlu, 2008).

1.5.3. Çalışma Elektrotu

Birkaç milimetre kare gibi oldukça küçük yüzey alanına sahip çalışma elektrotları sistem dışından uygulanan potansiyelden direkt etkilenen elektrotlardır (Şekil 1.12).

Kullanılan ana çalışma elektrot tipleri aşağıdaki gibidir.

- Karbon esaslı (cam, grafen, nanotüpler, macunlar, vb.)
- Metaller (Pt, Au, ...)
- Membranlar (cam elektrotlar, sıvılar, kristaller, gaz sensörleri...)
- ISFET (İyon Seçici Alan Etkili Transistör)
- Ultra mikro elektrotu (UME)
- Dönen disk elektrotu (RDE)
- Asılı civa damla elektrotu (HMDE)
- Damlayan civa elektrotu (DME)



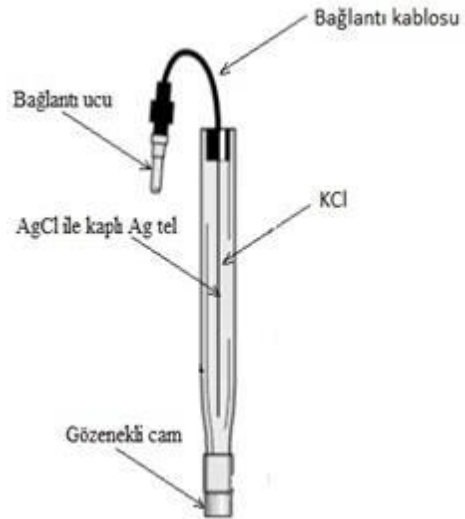
Şekil 1.12. Çalışma elektrotu örneği

1.5.4. Referans Elektrot

Analit çözeltisinin konsantrasyonundan bağımsız olarak çalışılan sıcaklıkta sabit elektrot potansiyeline sahip bir yarı hücredir. Voltametri de kullanılan referans elektrot Nerst denkleminde uygun olmalı, potansiyeli sabit olmalı ve elektrot potansiyeli sıcaklık değişimlerinden dolayı değişmemesi gerekmektedir (Şekil 1.13).

Referans elektrot türleri aşağıdaki gibidir:

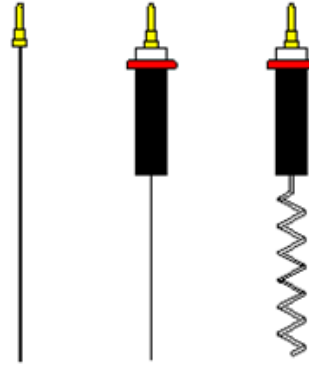
- Ag/AgCl referans elektrot
- Standart hidrojen elektrot (SHE) ($E = 0,000 \text{ V}$) aktivite $[H^+] = 1$
- Tersinir hidrojen elektrot (RHE) (Dündar, 2019).



Şekil 1.13. Ag/AgCl referans elektrot

1.5.5. Karşıt Elektrot

Karşıt elektrot (A) devreyi tamamlar ve elektrik akımının elektrokimyasal hücreye eşit dağılımını sağlar. Karşıt elektrot olarak platin tel gibi inert bir iletken kullanılır (Şekil 1.14) (Orbay, 2013).



Şekil 1.14. Karşıt Pt elektrot türleri

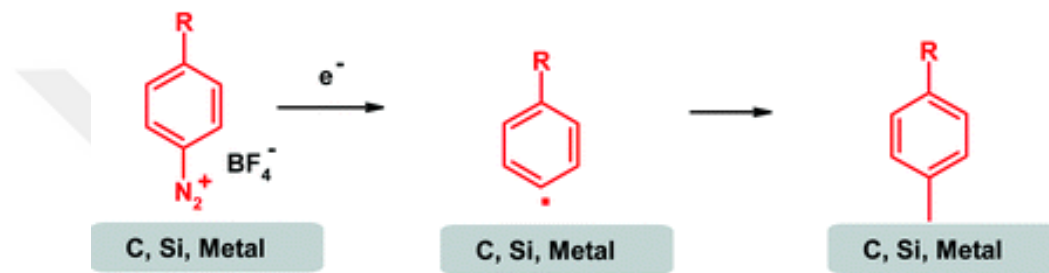
1.5.6. Modifikasyon Metotları

Son yıllarda camsı karbon (GC) elektrotların elektrokimya ve yüzey modifikasyonunda kullanımı giderek önem kazanmış ve bu konuda farklı amaçlarla birçok çalışma yapılmıştır. Yüzey modifikasyonu ile GC elektrotların yüzeyinde istenmeyen reaksiyonlar önlenabilir ve istenilen reaksiyonlar elde edilebilir. Değiştirilmemiş katı elektrotların yüzeyi kararsızdır ve zamanla değişme dezavantajına sahiptir. GC elektrot yüzeyinde istenen reaksiyonlar, yüzeyin oksidasyonu ve kirlenmesi nedeniyle bir süre sonra engellenebilir veya farklı mekanizmalara göre ilerleyebilir. Bunu önlemek için katı elektrotun yüzeyi değiştirilmiştir (Chia, 1984). Kimyasal olarak değiştirilmiş elektrotlar, elektrotun ana malzemesini etkilemeden yalnızca yüzeyi değiştirir. Modifikasyonla, elektrotların yüzeyi istenen reaksiyona uyarlanır ve zamanla değişmeyen bir şekilde kalır.

Bu alanda birçok çalışma vardır ve yüzey modifikasyonu geniş bir araştırma alanına sahiptir. Karbon elektrotların çeşitli modifikasyonları mümkündür. Bunlar, katalizörlerin yüzeylere fiziksel adsorpsiyonu veya belirli kimyasal grupları yüzeylere

bağlayan kimyasal modifikasyonlardır. Kimyasal modifikasyon ile daha sabit ve dayanıklı yüzeyler elde edilebilir.

Karbon elektrot modifikasyonunda en sık kullanılan yöntem, diazonyum tuzlarının bir çözücü ortamında çözelti içinde aril grupları oluşturmak üzere indirgenmesi ve bu radikallerin karbon elektrot yüzeyine kovalent olarak bağlanmasıdır. Bu reaksiyonda diazonyum tuzları indirgendiğinde aşağıdaki mekanizmadan da görülebileceği gibi aril grupları ve N_2 molekülleri oluşur. Bu aril grubu, GC elektrot yüzeyindeki grafit π elektronlarla etkileşime girerek elektrot yüzeyine kovalent olarak bağlanır.



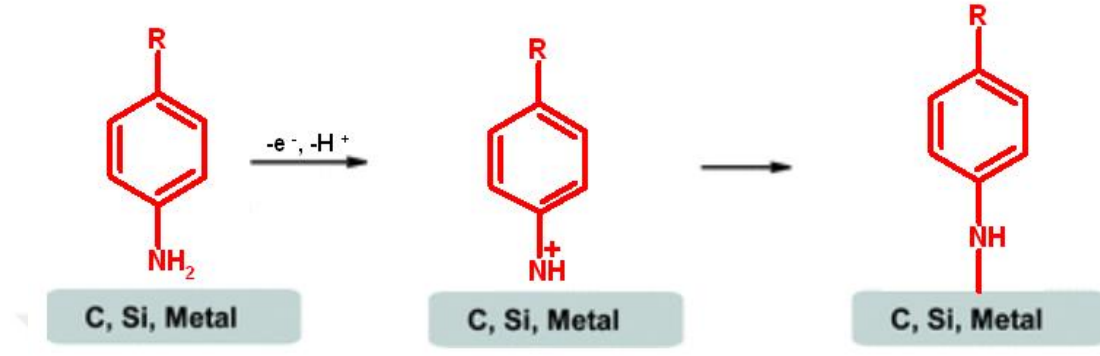
Şekil 1.15. Diazonyum tuzu indirgenmesi ile elde edilen yüzey

Farklı diazonyum tuzları kullanılarak istenilen özelliklerde elektrot yüzeyleri oluşturulabilir. GC elektrotu, yüzey modifikasyonu için çok uygun olduğu için bu alanda en çok kullanılan elektrotlardan biridir. GC elektrotları, mekanik ve çözücü temizleme, yüksek vakum altında çalışma, ısıl işlem ve kimyasal reaksiyonlara karşı çok hassastır. Ayrıca, modifiye edilmemiş GC elektrotların kullanılmasının, çok güçlü adsorpsiyon özelliklerinden dolayı karbonun kısa sürede kirlenmesi ve özelliklerini kaybetmesi gibi bazı dezavantajları vardır. Bu tür elektrotların temizlenmesi kolaydır ancak her temizleme işleminde aynı yüzeyi elde etmek mümkün değildir. Bu nedenle bazen elde edilen sonuçların tekrarlanabilirliği çok iyi olmayabilir.

Diazonyum tuzlarının indirgenmesiyle elde edilen yüzeyler, dönüşümlü voltametri (CV), taramalı elektron mikroskopi (SEM), X-ışını fotoelektron spektroskopisi ve Raman spektroskopisi gibi farklı teknikler ile karakterize edilebilir. Ayrıca çeşitli kimyasal reaksiyonlarla elde edilen modifiye elektrot yüzeyine çeşitli maddeler eklenebilir.

Amin oksidasyon modifikasyonu, CV ile amin gruplu moleküllerin susuz veya sulu ortamda GC, platin, altın ve diğer çalışma elektrotlarına bağlanmasıyla elde edilir.

Elde edilen yüzey Şekil 1.16’da gösterilmiştir. CV voltamogramında, pozitif tarama yaparak amin bileşiklerinin adsorpsiyon piki belirgin görülebilir. Birden fazla tarama yapılsa bile, moleküller genellikle ilk taramada amin oksidasyonu ile elektrot yüzeyine bağlanır ve sonraki döngülerde hiçbir pik gözlenmez.



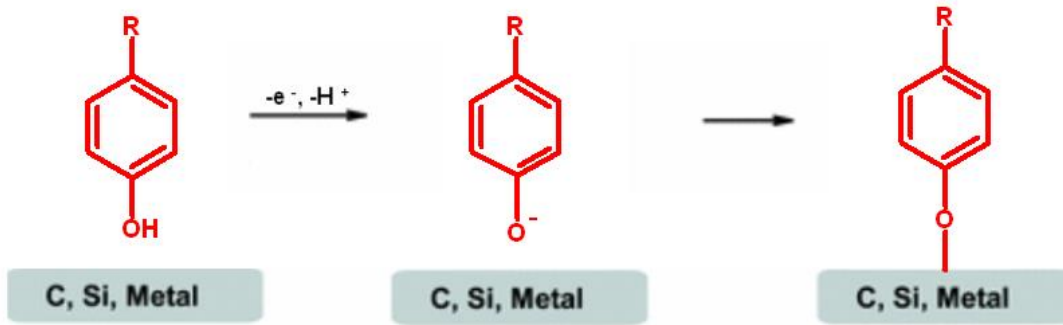
Şekil 1.16. Amin oksidasyonu yöntemi ile elde edilen yüzey

Amin oksidasyon modifikasyonları ile kaplanmış elektrotlar, diazonyum tuzları ile modifiye edilmiş elektrotlar kadar kararlı olmayabilir. Bu nedenle, amin oksidasyonu ile modifiye edilen elektrot, kaplamadan hemen sonra kullanılmalıdır çünkü çalışma ömrü çok uzun değildir.

Diazonyum tuzunun sentezi ile amin grubu içeren molekülün amin grubu N_2^+ grubuna dönüştürülür ve modifikasyon işlemi sırasında N_2^+ grubu ayrılır. Molekül elektrota karbon atomları aracılığıyla bağlanır.

Diazonyum tuzu modifikasyonu ile amin oksidasyon modifikasyonu arasındaki diğer bir fark, diazonyum tuzu modifikasyonunun susuz ortamda, amin oksidasyon modifikasyonunun ise sulu ortamda meydana gelmesidir.

Alkol oksidasyonu modifikasyonu kısaca, hidroksil grubu bağlı bir molekülün sulu ortamda camsı karbon veya platin, altın gibi metal bir çalışma elektroduna dönüşümlü voltametri yöntemi uygulanarak tutturulması ile gerçekleşmekte ve Şekil 1.17’de görüldüğü gibi bir yüzey elde edilmektedir.



Şekil 1.17. Alkol oksidasyonu yöntemi ile elde edilen yüzey

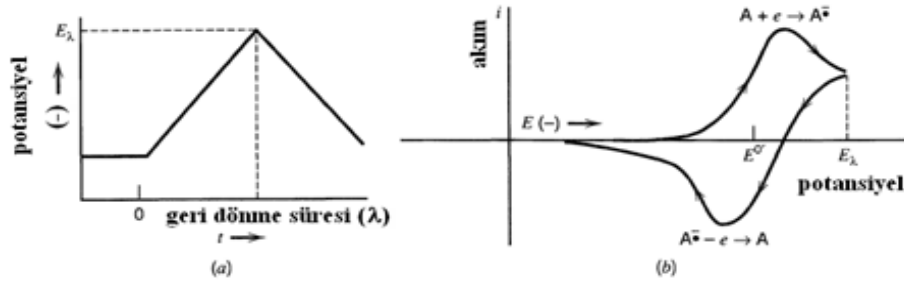
Alkol oksidasyonu ile modifikasyonda, aminlerin oksidasyonunda olduğu gibi, sulu veya susuz ortamda incelenir (Demir Mülaiimoğlu, 2009).

1.6. Voltametrik Teknikler

1.6.1. Dönüşümlü Voltametri

Üç elektrotlu bir sistemdir. Zamanla doğrusal olarak değişen bir ileri potansiyel taraması gerçekleştirdikten sonra potansiyel tersine döner (doğrusal olarak azalır) ve başlangıç noktasına geri döner (Şekil 1.18). Potansiyel taramaları ileri ve geri yönlerde yapıldığından bu yöntem AC voltametri adı verilir. Elden edilen yanıt eğrisine dönüşümlü voltamogram denir. CV tekniğinde hem yükseltgenme hem de indirgenme olayları aynı anda incelenebilir. İleri taramada yükseltgenme gerçekleşir, geri taramada indirgenme davranışı gözlenebilir. Bu şekilde reaksiyonun tersinir, yarı tersinir veya tersinmez olup olmadığını anlamak kolaydır.

Ayrıca reaksiyonun hangi potansiyelde ve kaç adımda indirgenip yükseltgendiği, elektrot reaksiyonunun kimyasal olarak ilerleyip ilerlemediğini, indirgenme veya yükseltgenme ürününün kararlı olup olmadığını ve elektrot yüzeyinde maddenin birikip birikmediğini bilmek de mümkündür.



Şekil 1.18. CV ile (a) Çalışma elektrotuna uygulanan potansiyel değişimi ve (b) Elde edilen dönüşümlü voltamogram

CV tekniği ile hem nitel hem de nicel analiz yapılabilir. Nicel analiz, pik akım değeri ile konsantrasyon arasındaki ilişkiyi kullanırken, nitel analizde pik potansiyeli kullanılmaktadır (Şahin ve ark., 2009). CV teknikleri, elektroaktif türlerin karakterizasyonunda, modifiye yüzeylerin elde edilmesinde oldukça tercih edilen bir yöntemdir. Ayrıca modifiye edilen yüzeylerin, farklı redoks problemleri ile karakterizasyonlarında da yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir (Üstündağ, 2008).

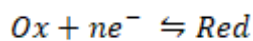
Dönüşümlü voltamogramda, katodik pik potansiyeli (E_{pc}), anodik pik potansiyeli (E_{pa}), katodik pik akımı (I_{pc}) ve anodik pik akımı (I_{pa}) önemli parametrelerdir. Tersinir bir elektrot tepkimesi için E_{pa} ile E_{pc} arasında $(0,0592/n)$ V'luk bir potansiyel farkı olmalıdır.

$$\Delta E_p = |E_{pa} - E_{pc}| = 0.059/n$$

Negatif potansiyel yönünde tarama yapılırken oluşan ürün kararlıysa anodik pik akımı katodik pik akımına eşittir. Ürünün kararlı olmaması ve farklı bir ürüne dönüştürülebilmesi durumunda katodik pik akım değeri anot pik akım değerinden küçük olacaktır. Ürünün çok hızlı tüketildiği durumlarda katodik pik tamamen ortadan kalkar. Elektrot reaksiyonunun tersinirliği azaldıkça gözlemlenen anodik ve katodik pik potansiyel noktaları daha geniş ve birbirinden daha uzak görülür.

a) Tersinir Sistemler

Çözeltide sadece Ox maddesinin olduğu tersinir bir indirgenme olayında elektrot reaksiyonunun;



şeklinde olduğunu yazalım.

CV'de pik akımının değeri (I_p) için sınır durumları ve tarama hızı dikkate alınarak, $D_{Ox} = D_{Red} = D$ olduğu varsayılarak Fick'in ikinci kanunundan matematiksel olarak aşağıdaki eşitlik türetilmiştir.

$$I_p = 0.4463 nF \left(\frac{nF}{RT} \right)^{1/2} C_o^\infty D^{1/2} v^{1/2}$$

Bu eşitlik Randles-Sevcik eşitliği şeklinde adlandırılır. Randles-Sevcik eşitliği 25 °C'de aşağıdaki şekile dönüşür.

$$I_p = -(2,69 \times 10^5) n^{3/2} C_o D^{1/2} v^{1/2}$$

Bu eşitliğe göre;

I_p : Akım yoğunluğu, A/cm²

D : Difüzyon katsayısı, cm²/s

v : Tarama hızı, V/s

C_o : O_x 'un ana çözelti konsantrasyonu, mol/cm³

Bir reaksiyonun tersinir olup olmadığını bilmek için farklı tarama hızları elde edilen dönüşümlü voltamogram verileri kullanılabilir. Randles-Sevcik eşitliğinden elde edilen I_p - $v^{1/2}$ grafiği eğer doğrusal ise sistem tersinirdir. Ancak bu tek başına reaksiyonun tersinir olup olmadığını söylemek için yeterli değildir.

Tersinir dalgalar aşağıdaki koşulların tümünü karşılamalıdır.

- ✓ $\Delta E_p = E_{pa} - E_{pk} = 59/n$ mV
- ✓ $|E_p - E_{p/2}| = 59/n$ mV
- ✓ $|I_{pa}/I_{pk}| = 1$
- ✓ $I_p \propto v^{1/2}$
- ✓ E_p, v den bağımsızdır.
- ✓ E_p 'den daha negatif (veya daha pozitif) potansiyellerde $I^2 \propto t$ 'dir.

b) Tersinmez ve Yarı Tersinir Sistemler

Tersinmez bir sistemde elektron transfer hızı yeterince büyük değildir, dolayısıyla Nernst denklemi geçerli değildir. Tarama hızı arttıkça anodik ve katodik pik potansiyelleri birbirinden uzaklaşır. Tamamen tersinmez bir sistemin en önemli belirtisi anodik bir pikin olmamasıdır.

Tersinmez bir sistemde aşağıdaki koşulların tümünü karşılamalıdır.

- ✓ Anodik pik gözlenmez (Ters tarama piki gözlenmez).

- ✓ $I_{pk} \propto v^{1/2}$
- ✓ E_{pk} kayması 25 °C’de tarama hızındaki 10 birimlik artmada $30/\alpha Cn\alpha$ ’dir.
- ✓ Tarama hızı 10 kat artarsa $|E_p - E_p/2| = 48/(\alpha Cn\alpha)$ mV’dir.

Bir reaksiyon aşağıdaki kriterleri sağlarsa yarı tersinirdir.

- ✓ I_p , $v^{1/2}$ ile artar ancak doğrusal değildir.
- ✓ $I_{pa}/I_{pk} = 1$ dir. (Eğer $\alpha_c = \alpha_a = 0,5$ ise)
- ✓ $\Delta E_p > 59/n$ mV ve ΔE_p , v ile artar.
- ✓ E_{pk} , v nin artması ile negatif değerlere kayar (Mülazımoğlu, 2008; Durmuş, 2020).

1.6.1.1. Elektrot Mekanizmasının Dönüşümlü Voltametri Tekniği ile İncelenmesi

Yukarıda da belirttiğimiz gibi CV ile çözelti arayüzlerinde gerçekleşen kimyasal reaksiyonların mekanizmaları hakkında bilgi elde etmek mümkündür. En yaygın mekanizmalar CE, EC ve ECE’dir. Burada E; elektrot üzerindeki tek elektron transferini, C; elektron transferinin eşlik eden kimyasal reaksiyonu göstermektedir.

➤ CE Mekanizması

Elektrot yüzeyinde gerçekleşen bir reaksiyonda elektron aktarım aşamasından önce elektroaktif türün oluşumunu sağlayacak bir kimyasal reaksiyon gerçekleşiyorsa “CE mekanizması” olarak adlandırılır. Başlangıçta maddeleri elektroaktif değildir ve redoks tepkimesine girmezler. Ancak kimyasal basamak sonunda oluşan türler elektroaktif türlerdir. Mekanizmada ilk basamak olan kimyasal reaksiyon çok yavaş ve sonrasında meydana gelen elektroaktif türün elektron aktarımı tersinir ise CV voltamogramında pik gözlenmez.

➤ EC Mekanizması

Bir elektrot reaksiyonunda elektron aktarım basamağı (E) ve ardından bir kimyasal basamağın (C) mevcut olduğu bu sistem EC mekanizmasıdır. Eğer elektrokimyasal basamak tamamen tersinmez bir sistem ise kimyasal basamağın

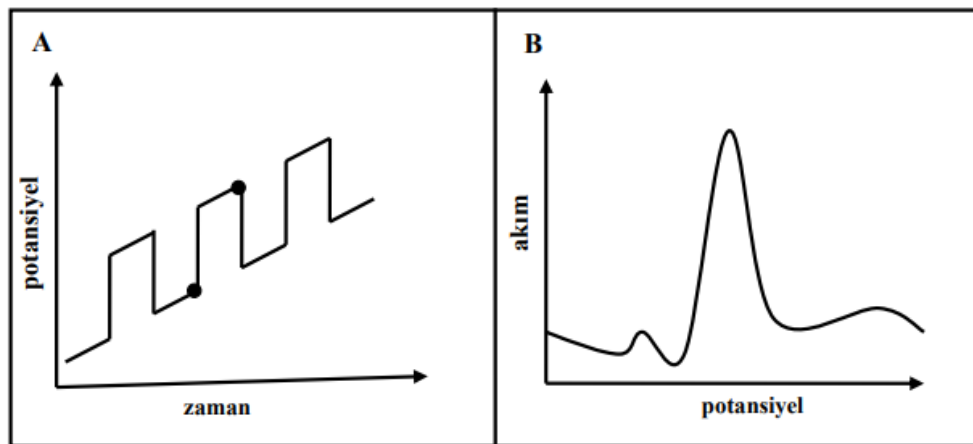
voltamogramda hiçbir etkisi bulunamaz. Elektrokimyasal basamağı tersinir durumdaysa kimyasal tepkime basamağının hızlı değeri yüksek ise anodik pik gözlenemez. Ancak kimyasal basamağın hızı küçük ise anodik pik gözlenir (Demir Mülaimoğlu, 2009).

➤ ECE Mekanizması

Bir sistemde elektroaktif tür indirgendikten sonra kimyasal bir reaksiyon sonucu yine elektroaktif başka bir türe dönüşür ise ECE mekanizması oluşmuş demektir. Bir elektrot üzerinde gerçekleşen olayların ECE mekanizması ancak CV tekniği kullanılarak belirlenebilir (İsbir, 2007).

1.6.2. Diferansiyel Puls Voltametri

Elektrotun üzerinde farklı uyarma sinyalleriyle uyarılması ile analitin elektrotla olan etkileşimi yükseltilebilir. Diferansiyel puls voltametri (DPV) potansiyel Barker ve Jenkin tarafından 1952’de geliştirilmiştir. Uygulanan puls doğrusal yükseliş gösteren ve sabit büyüklükte uygulanan pulslardır. Çalışma elektrotuna uygulanan pulslar belirli sürelerde ve belirli aralıklarla (dE/dt) uygulanır (Şekil 1.19). Ardışık sırasıyla artan vurular şeklinde gerçekleşen potansiyel değişime karşı ölçülen akım değeri iki noktada ölçülür. Ölçümlerin ilki puls başlangıçta, diğeri ise pulsun sonuna yakın bir noktadadır. İki ölçüm arasındaki fark ΔI_{puls} olarak gösterilir. Potansiyel ile bu akım farkları arasında elde edilen grafiğe diferansiyel puls voltamogramı (Şekil 1.19) denir (Wang, 2000).

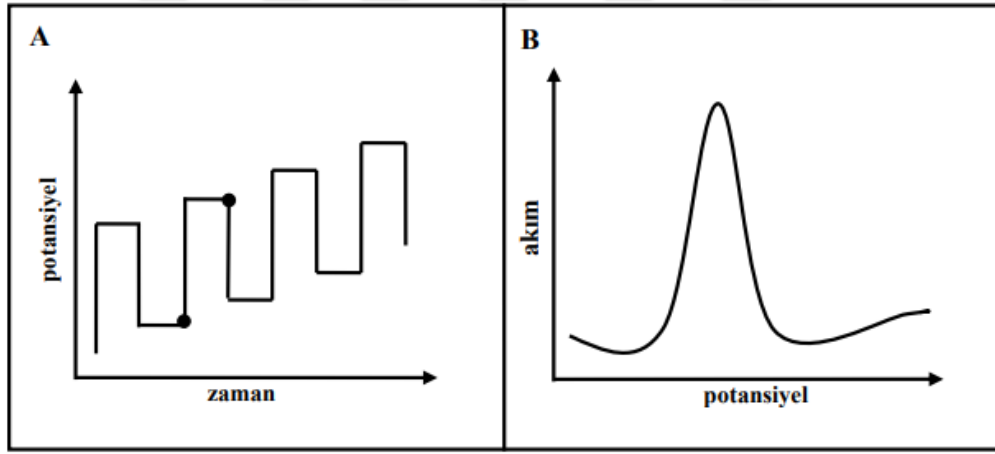


Şekil 1.19. A) DPV'si için kullanılan uyarma sinyali B) DPV'ye ait bir voltamogram

Kantitatif ve kalitatif analizler için kullanılan diferansiyel puls yöntemi ile çok düşük tayin sınırlarında analiz gerçekleştirilebilir.

1.6.3. Kare Dalga Voltametri

Sahip olduğu hassasiyet ve kısa analiz sürmesi kare dalga voltametri (SWV)'yi avantajlı sağlayan özellikleridir. Bu yöntemde kullanılan uyarma sinyali sıralı artan kare dalga şeklindedir. Her ne kadar diferansiyel puls yönteminde uygulanan uyarma sinyallerine benzese de dalga içerisinde ani potansiyel artışından sonra doğrusal bir artış gözlenmezken dalgalar arasında sistematik ve kademeli bir artış vardır. Potansiyel değişikliğine karşı akım değerleri potansiyel uygulanmadan önce ve ani potansiyel artışının sonunda gelen bekleme süresinden sonra ölçülür. Bu iki akım arasındaki fark ise uygulanan potansiyelin bir fonksiyonu olarak grafiğe çizildiğinde kare dalga voltogramı elde edilir (Şekil 1.20). Eser miktarda madde analizlerinde tercih edilmektedir (Durmuş, 2020).



Şekil 1.20. A) SWV’de kullanılan uyarma sinyali B) SWV’ye ait bir voltamogram

Kısa analiz süreleri, tekrarlanan deneylerin yapılabilmesinin avantajını sağlar ve bu şekilde SWV tekniği kullanılarak çalışmalar arttırılabilir.

DPV tekniği SWV tekniğine kıyasla elde edilen pik akımları açısından ortalama 4 kat kadar daha küçük değere sahiptir (Erfidan, 2016).

1.7. Modifiye Yüzeylerin Karakterizasyonu

Elektrokimyasal yöntemlerin kullanıldığı karakterizasyon çalışmaları, özellikle pratiklik ve kısa sürede sonuç alınması açısından genellikle tercih edilen yöntemdir. Elektrokimyasal yöntemlerle yüzey karakterizasyonu, CV, elektrokimyasal impedans spektroskopisi (EIS), elektrokimyasal kuvars kristali mikrobals (EQCM), kronoamperometri (CA) ve kronokulometri (CC) yöntemleri kullanılmaktadır. Çalışmamızda karakterizasyon çalışmaları için CV tekniği, EIS ve SEM yöntemleri kullanılmıştır. Voltametrik teknikler bölümünde CV tekniğinden bahsedilmiştir. Bu bölümde EIS ve SEM teknikleri açıklanmıştır.

1.7.1. Elektrokimyasal İmpedans Spektroskopisi

Elektrokimyasal karakterizasyon tekniklerinde sıkça kullanılan yöntemlerden biri olan EIS, Ohm kanununa dayanır. Elektrot yüzeyinde yüksek frekans değişimlerinden kaynaklanan kapasitans ve indüktif değişiklikleri açıklar. Elektrot yüzeyindeki değişikliklerden dolayı meydana gelen akıma karşı gösterdiği direnç (impedans) ölçümlerinin kıyaslanması ile yüzey karakterizasyon çalışmaları yapılır. Devre elemanlarına karşı gösterilen direncin dışında oluşan akımın direnci impedanstır.

Voltametrik tekniklerde sisteme dışarıdan uygulanan potansiyel ve cevabı ölçmeye dayanır. Uygulanan potansiyel 5 mV'luk kadar düşük alternatif akım (AC) potansiyelidir. AC potansiyeli uygulandığında elektrot yüzeyinde herhangi bir değişiklik meydana gelmez ve sistem böylece dengede kalır. Ancak alınan ölçümlerin uzun sürmesi, çözültideki analit dışında farklı türlerin elektrot yüzeyine ulaşması, oksitlenmiş bir tabakanın oluşumu, uygulanan potansiyelin etkisiyle reaksiyon ürünlerinin oluşumu, sıcaklığın beklenmedik oranda değişmesi, analiz edilecek modifiyeli elektrot yüzeyinin bozulması gibi sistemin denge durumunu bozacak bu etkiler tekniğin dezavantajlarındandır.

1.7.2. Taramalı Elektron Mikroskopisi

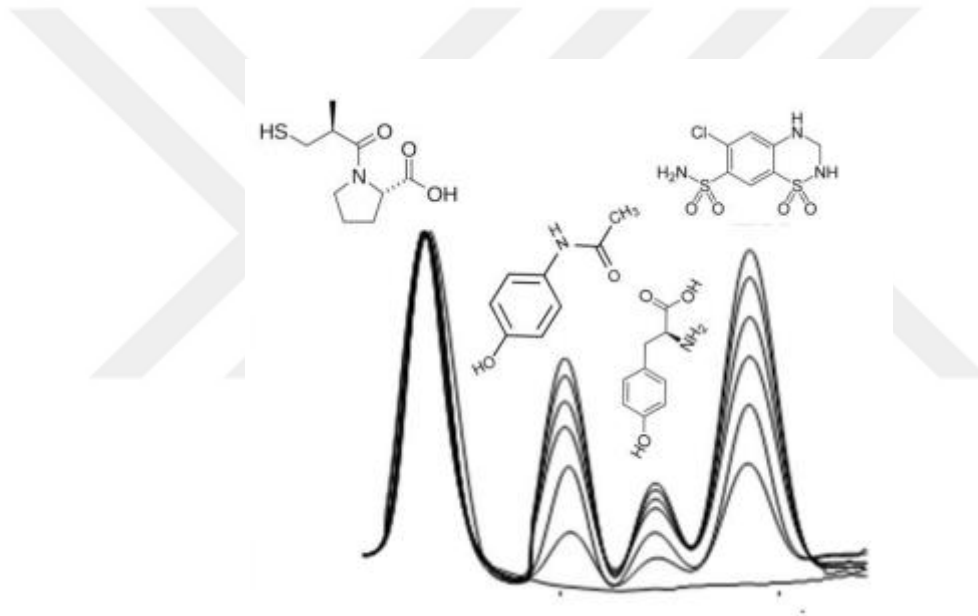
SEM, yüksek enerjili elektron demeti elektrot yüzeyi ile etkileşerek elektrot yüzeyinin morfolojik görüntüsü hakkında bilgi veren bir tekniktir. Anot-katot düzeneğine uygulanan potansiyel fark, elektron tabancasında üretilen elektronları

hızlandırarak optik sistemde açığa çıkar. Odaklanan elektronlar, örnek atomları ile elastik ve inelastik etkileşmektedir. Örnek yüzeyinin 1-3 μm derininden açığa çıkan X-ışınları oluşur. Dedektörlerde algılanan saçılan elektronları ile X-ışınları, aldıkları elektron veya X-ışınlarını sinyal güçlendiricilere gider. Manyetik tarama bobinleri ile elektronları örnek yüzeyinde, görüntü ekranıyla eşzamanlı olarak tarama yapar. Oluşan X-ışınları, enerji dağılımlı X-ışınları spektrometresi dedektörüne ulaşarak element analiz edilir (Karaduman, 2017).



2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

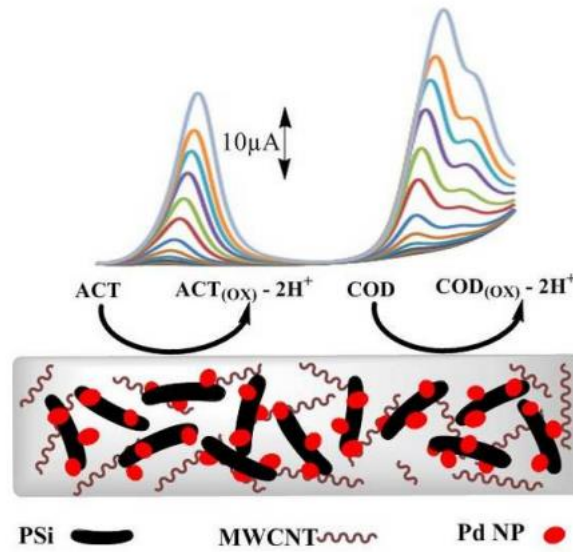
Karimi- Maleh ve arkadaşları (2017), kaptopril (CA), asetaminofen (AC), tirozin (TY) ve hidroklorotiyazid (HCTZ) eşzamanlı olarak tayininde yüksek hassasiyete sahip yeni bir nanomateryal bazlı voltametrik sensör geliştirmiştir. Bu sensör, NiO/CNT'lerin ve (2-(3,4-dihidroksifenil)izoindolin-1,3-dion) (DPID) modifiye karbon pasta elektrotun uygulaması amaçlanmıştır. NiO/CNT nanokompozit kimyasal olarak sentezlenmiştir. Yapısı X ışını kırınım (XRD) yöntemi ve taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile karakterize edilmiştir. Tayin sınırları sırasıyla 9,0 nM, 0,3 µM, 1,0 µM and 5,0 µM'dır. Geliştirilen NiO/CNT/DPID/CPE'ler, farmasötik ve biyolojik numunelerin tayininde kullanılmıştır.



Akhgar ve arkadaşları (2012), karbon pasta elektrot (CPE), karbon nanotüpler ve ferrosen (FC)'in karıştırılması ile modifiye edilmiş ve dönüşümlü voltametri (CV) tekniği ile pH 7,0'da fosfat tampon çözeltisi (PBS) ortamında çalışılmıştır. Modifiye elektrot, norepinefrin (NE)'in oksidasyonu üzerinde mükemmel bir elektrokatalitik etki göstermiştir. pH 7,0'da PBS'de oksidasyon akımı NE'nin konsantrasyonu ile 0,47'den 500,0 mmol L⁻¹'ye kadar doğrusal olarak artmıştır. Diferansiyel puls voltametri (DPV) tekniği kullanılarak elde edilen tayin sınırı (3s) 0,21 mmol L⁻¹'dir. Daha sonra, modifiye elektrot, DPV ile fazla miktarda asetaminofen (AC) ve triptofan (TRP) içerisinde NE'nin tayini için kullanılmıştır. Son olarak, bu metot bazı gerçek numunelerde NE, AC ve TRP tayini için kullanılmıştır.

Harisha ve arkadaşları (2018), dönüşümlü voltametri ve diferansiyel puls voltametri teknikleri ile poli(glisin) modifiye karbon pasta elektrot (MCPE) kullanarak katekol ve hidrokinoon'un tayini için sensör elektrot geliştirmiştir. Katekol ve hidrokinoon karışımında poli(glisin) MCPE tayininde yüksek hassasiyet ve seçicilik sergilemiştir. Tarama hızının etkisi incelenmiş ve adsorpsiyon kontrollü olduğu belirlenmiştir. Konsantrasyon çalışması 20-180 μM aralığında incelenmiştir. Katekol için LOD (3 S/M) ve LOQ (10 S/M) sırasıyla 0,16 μM ve 0,55 μM ve HQ için değerler sırasıyla 0,20 μM ve 0,66 μM olarak bulunmuştur. Elektrot girişiminin seçiciliğini göstermek için, bir analitin konsantrasyonu değiştirilirken başka bir analitin sabit tutulmasıyla çalışma yapılmıştır. Genel olarak, elektroaktif türlere ve ayrıca biyolojik matrislere karşı hassasiyet, seçicilik, tekrar üretilebilirlik ve kirlenme önleyici özelliğinden yararlanılarak poli(glisin) MCPE için basit bir deneysel yöntem önerilmiştir.

Ensafti ve arkadaşları (2014), gözenekli silikon/paladyum nanoyapı hazırlayarak, bu yeni elektrotu asetaminofen (ACT) ve kodein (COD)'in eşzamanlı tayini için kullanmışlardır. Palladyum nanopartikülleri, hidroflorik asit çözeltisinde Pd noktalar ve PSi arasında basit bir redoks reaksiyonu ile gözenekli silikon (PSi) mikropartikülleri üzerine toplanmıştır. Bu yeni nanoyapı, taramalı elektron mikroskobu, X-ışını difraksiyonu, enerji dağılımlı X-ışını spektroskopisi, fourier dönüşümlü infrared spektroskopisi ve dönüşümlü voltametri gibi farklı spektroskopik ve elektrokimyasal teknikler ile karakterize edilmiştir. Yüksek elektrokimyasal aktivite, hızlı elektron transferi, yüksek yüzey alanı özelliklerinden dolayı önerilen sensör elektrot kullanılmıştır. ACT ve COD'un eşzamanlı tayini için diferansiyel puls voltametri (DPV) tekniğini kullanarak ACT ve COD için sırasıyla 0,4 ve 0,3 $\mu\text{mol L}^{-1}$ tayin sınırı olan 1,0–700,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ 'lik bir doğrusal aralık elde etmişlerdir. Önerilen yöntem kan serumu, idrar ve farmasötik numunelerde ACT ve COD'un tayini için kullanılmıştır.

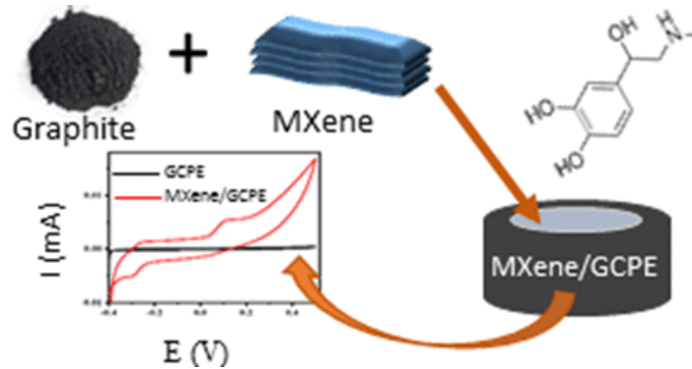


Beitollahi ve arkadaşları (2018), bisfenol A'nın voltametrik tayini için La^{3+} katkılı bir Co_3O_4 nanotüp modifiye grafit baskılı elektrot hazırlamış ve kullanmışlardır. Modifiye edilmemiş bir elektrotla karşılaştırıldığında, La^{3+} katkılı Co_3O_4 nanotüplerin varlığı pik akımda önemli bir artışa sebep olmuştur. Bu çalışmada diferansiyel puls voltametri (DPV), dönüşümlü voltametri (CV) ve kronoamperometri teknikleri kullanılmıştır. Modifiye edilmiş SPE, bisfenol A'nın 0,5 ile 900,0 μM konsantrasyon aralığında uygulanmış ve tayin sınırı $6,1 \times 10^{-8}$ M olarak belirlenmiştir. Modifiye elektrot kullanılarak gerçek numunelerde bisfenol A tayini yapılmıştır.

Manjunatha ve arkadaşları (2021), TiO_2 nanoparçacıkları çöktürme yöntemiyle sentezlenmiş ve XRD, SEM ve EDAX teknikleri ile karakterize edilmiştir. Hazırlanan nanoparçacıklar, parasetamol (PA) ve adrenalin (AD) varlığında dönüşümlü voltametri (CV) ve diferansiyel puls voltametri (DPV) teknikleri kullanılarak elektrokimyasal çalışmaları için karbon pasta elektrot ile modifiye edilmiştir. Sensör elektrot, PA ve AD'nin oksidasyonuna karşı iyi bir elektro katalitik aktivite göstermiştir. LOD ve LOQ, PA için sırasıyla 5,2 μM ve 18 μM , AD için 4,2 μM ve 14,1 μM olarak bulunmuştur.

Shankar ve arkadaşları (2018), bu çalışmada, MXene/Grafit kompozit pasta elektrot (MXene/GCPE) elektrokimyasal sensörü, adrenalin tayini için geliştirilmiştir. Bu elektrot, pH 7,4'te fosfat tampon çözeltisinde adrenaline çıplak grafit pasta elektrota göre daha duyarlıdır. MXene/GCPE'nin elektron transfer reaksiyonu difüzyon kontrollüdür. Adrenalin'in pik akımları kullanılarak çizilen kalibrasyon grafiğine göre tayin sınırı 9,5 nM'dır. Adrenalin, askorbik asit ve serotonin eşzamanlı analizleri

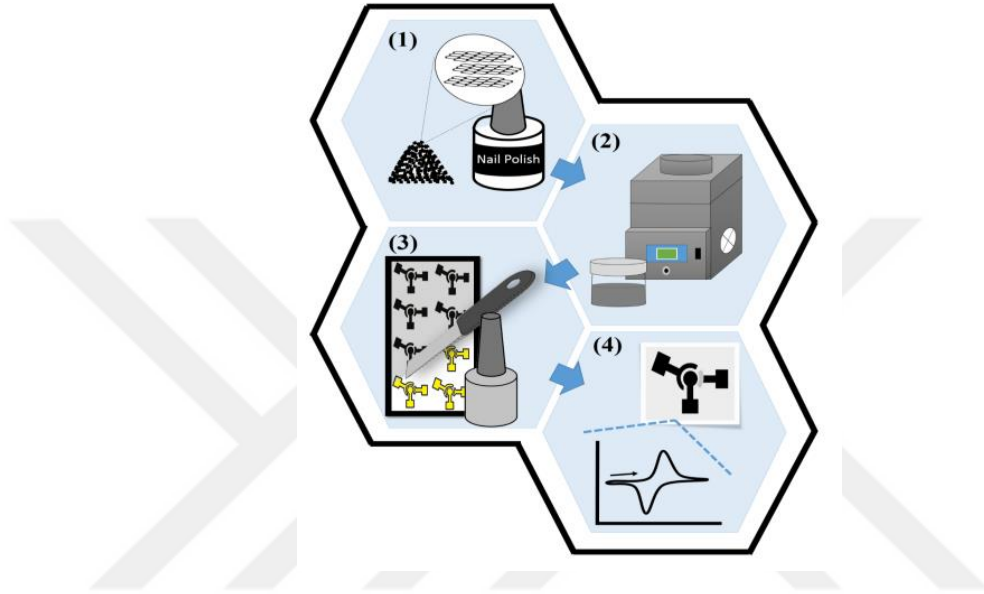
dönüşümlü voltametri tekniği kullanılarak yapılmıştır. Bu elektrot ayrıca %99,2-%100,8 geri kazanım sağlayarak farmasötik numunelerde adrenalin tayininde kullanılmıştır.



Cortina-Puig ve arkadaşları (2012), farklı metotlarla fenolik bileşiklerin tayinleri üzerinde çalışmışlardır. Fenolik bileşikler pek çok meyve, sebze ve içeceklerde önemli bir bileşen olup bunların lezzet, renk ve duyu özelliklerine katkıda bulunurlar. Ayrıca oksidatif baskı ile ilgili olduğu düşünülen kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve inflamasyon hastalıklarının önlenmesinde etkili oldukları düşünülmekte ve biyoaktif fonksiyonları nedeniyle son yıllarda özel ilgi görmektedirler. Bu çalışmada fenolik bileşiklerin tayinleri için farklı analitik yöntemler kullanılmıştır. Bu yöntemlerden sıvı kromatografisini (LC) gaz kromatografisine (GC) kıyasla türevlendirme gerekmediğinden dolayı tercih etmişlerdir. LC tekniğini yalnız başına değil de elektrokimyasal tayin (ECD) veya kütle spektroskopisi dedektörleri (MS) ile birlikte ele aldıklarında fenolik bileşikleri tayin etmek için hassas, seçici ve tekrarlanabilir yöntem haline geldiğini görmüşlerdir.

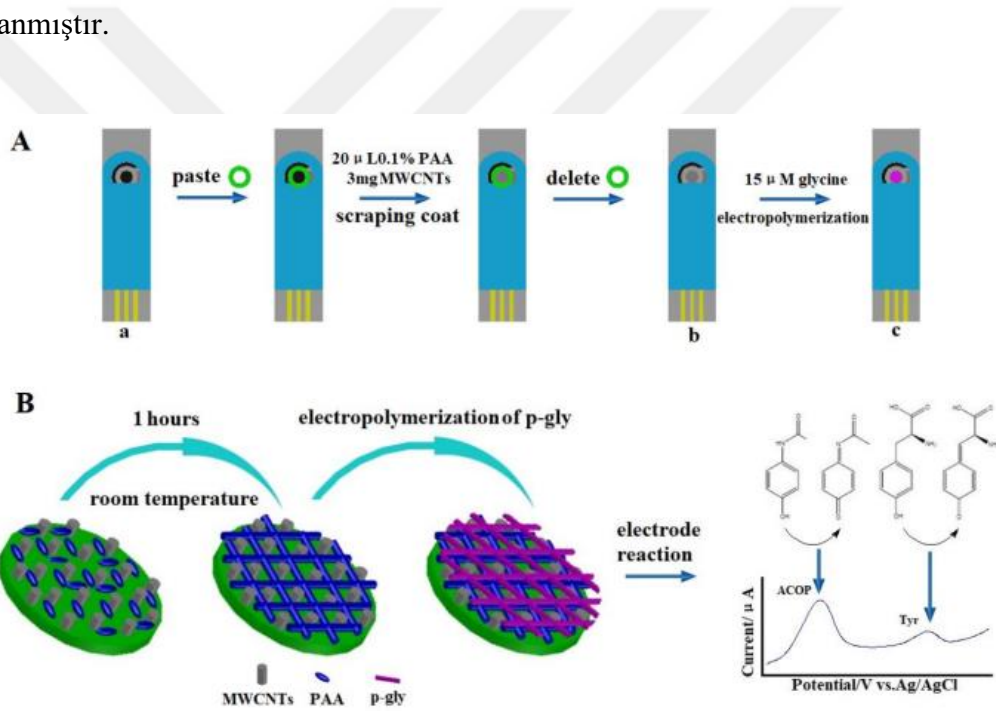
Camargo ve arkadaşları (2020), sürdürülebilir ve ucuz malzemeler kullanarak tek seferde kullanılabilir elektrokimyasal sensörler, yeni çeşit algılama platformları üretmek için çalışmıştır. Su geçirmez kağıt (WP), lifler tarafından emilmeden numunenin yüzeyine düşmesine izin veren, biyolojik olarak parçalanabilen ve biyoyumlu bir malzemedir. Ayrıca, minyatür sensör yapımı için WP kullanılabilir. Bu çalışmada, parasetamol (PAR) ve melatonin (MEL) voltametrik tayini için sensör substratı olarak WP kullanılarak oje ve grafit tozu ile iletken bir mürekkep üretilmiştir. PAR ağrı ve ateşin giderilmesi için yaygın olarak yüksek dozlarda kullanılan bir ilaçtır. MEL uyku kalitesi ile doğrudan ilişkisinin yanı sıra çeşitli hastalıklarla ilgili bir hormondur. PAR'ı tayin edebilmek için diferansiyel puls voltametri tekniği kullanılan WP sensörü, $53,6 \text{ nmol L}^{-1}$ tayin sınırı (LOD) ile $0,50 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$ ile $100 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$

arasında değişen konsantrasyonda doğrusal bir yanıt göstermiştir. MEL tayini için kare dalga voltametri tekniği uygulanmış ve önerilen elektrot $32,5 \text{ nmol L}^{-1}$ LOD ve $0,80 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$ ile $100 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$ arasında değişen doğrusallık göstermiştir. Sensör elektrot mükemmel tekrarlanabilirlik ve yeniden üretilebilirlik göstermiştir. Tek sefer kullanımlık WP sensörü, %91,1'in üzerinde geri kazanım değerleri ile farmasötik ve biyolojik numunelerde PAR ve MEL tayininde başarıyla uygulanmıştır.

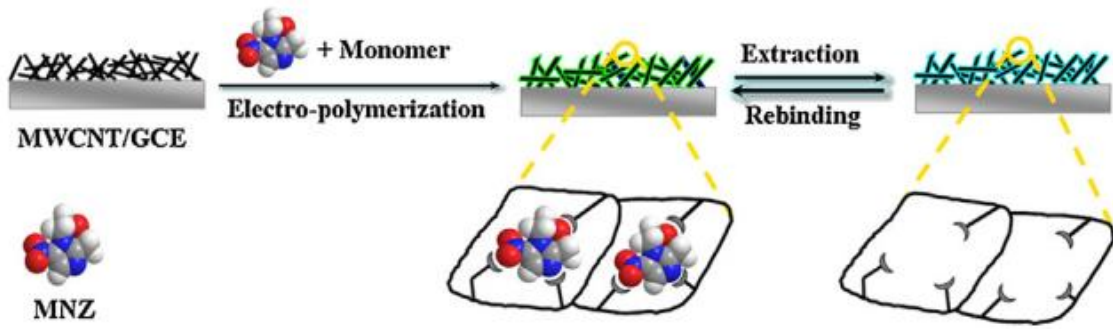


Wong ve arkadaşları (2015), tetrasiklin tayininde kullanmak üzere bir sensör elektrot geliştirmişlerdir. Bunun için öncelikle karbon pasta elektrotu karboksil (COOH) grubu ile fonksiyonlaştırılmış çok duvarlı karbon nanotüp (MWCNTs) ve grafen oksit (GO) ile modifiye etmişlerdir. Elektrokimyasal sensörü, karbon pasta elektrota %2,6 (w/w) oranında MWCNT-COOH ve %3,1 (w/w) oranında GO kullanarak geliştirmişlerdir. Karakterizasyon işlemleri için yüzey sıyırma diferansiyel puls voltametri (DPAdSV) tekniğini kullanmışlar ve tetrasiklin için $3,6 \times 10^{-7} \text{ mol L}^{-1}$ tayin sınırında doğrusal cevap aralığını $2,0 \times 10^{-5}$ ve $3,1 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ olarak tayin etmişlerdir. Karbon pasta üzerine GO ve MWCNT-COOH'un modifiye olmasıyla elektrotun duyarlılığının, seçiciliğinin ve kararlılığının arttığını gözlemlemişler ve geliştirdikleri bu sensör elektrotu inceledikleri numunelere herhangi bir ön işlem uygulamadan nehir suyunda, yapay numunede ve farmakolojik örneklerde tetrasiklin tayini için kullanmışlardır. Elektrokimyasal ölçümler için hesapladıkları bağlı sapmanın %6'dan (n=3) az olduğunu belirtmişlerdir.

Wei ve arkadaşları (2019), asetaminofen (ACOP) ve tirozinin (Tyr) eş zamanlı tayini için MWCNT katkılı poli(glisin) (p-gly)/poli (akrilik asit) (PAA) iletken polimerler gibi modifiye ekran baskılı elektrotta (SPE) dayalı hassas bir elektrokimyasal sensör önermiştir. MWCNT'lerin ve p-gly/PAA bir araya getirmesinin sonucunda iletken polimerler geliştirilmiş ve ACOP ve Tyr için ek bağlanma bölgeleri sağlamıştır. ACOP ve Tyr'in elektrokimyasal davranışlarını araştırmak için dönüşümlü voltametri (CV) ve doğrusal taramalı voltametri teknikleri (LSV) kullanılmıştır. Optimum deneysel koşullar altında, ACOP'un ve Tyr'nin oksidasyon pik akımlarını sırasıyla 0,25-120 μM ve 0,4-150 μM aralığında, konsantrasyon aralığı ile doğrusal olarak artmıştır. Tayin sınırları (S/N=3) ACOP için 0,08 μM ve Tyr için 0,13 μM 'dir. Ayrıca sensör elektrotu, insan serum numunelerinde ACOP ve Tyr tayini için başarıyla uygulanmıştır.



Liu ve arkadaşları (2015), metronidazol (MNZ) tayini için moleküler baskılı polimer ve çok duvarlı karbon nanotüp'ün oluşturduğu kompozit yapıyı bir sensör elektrot olarak geliştirmişlerdir. Karakterizasyon işlemlerini SEM tekniği kullanmışlardır. MWCNTs üzerinde biriken mükemmel bir polimerik tabaka gözlemlemişlerdir. Elde ettikleri bu yüzeyin MNZ'ye karşı verdiği elektriksel sinyallerde belirgin bir artış olduğunu bulmuşlardır. Uyguladıkları metot ile herhangi bir yardımcı ayırma metotuna ihtiyaç duymadan ilaçlarda ve balık dokusunda MNZ miktarı tayininin rahatlıkla yapılabileceğini vurgulamışlardır.

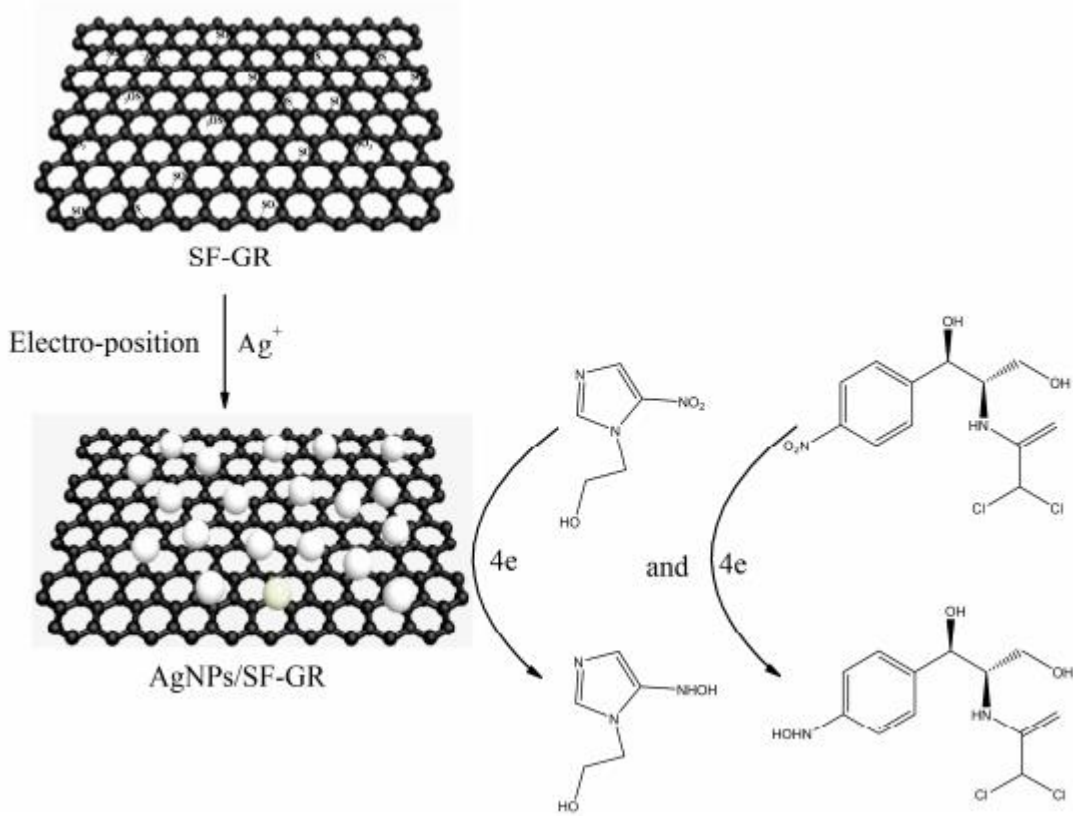


Shahrokhian ve arkadaşları (2012), çalışmalarında seftriakson (CFX) tayini için sensör elektrot geliştirmiştir. Camsı karbon (GC) elektrotu çok duvarlı karbon nanotüple geliştirilmiş platin nano parçacıkları ile modifiye etmişlerdir. CFX'in GC üzerinde, çok duvarlı karbon nanotüple modifiye edilmiş camsı karbon üzerinde (MWCNT/GC) ve çok duvarlı karbon nanotüple geliştirilmiş platin nano parçacıkları ile modifiye edilmiş camsı karbon (PtNPs/MWCNT/GC) elektrot üzerindeki elektrokimyasal davranışlarını incelemişlerdir. Optimize edilmiş koşullar altında, tayin sınırının 9,01 nM olduğu ve 0,01-10,00 μM çalışma aralığında CFX'in konsantrasyonu ile oluşan oksidasyon pikinin doğrusal olarak arttığını gözlemlemişlerdir. Elde ettikleri sonuçların modifiye edilen elektrotun farmakolojik ve klinik numunelerdeki CFX tayininde kullanılabileceğini destekler nitelikte olduğunu belirtmişlerdir.

Habibi ve arkadaşları (2011), tek duvarlı karbon nanotüpler ile modifiye edilmiş karbon-seramik elektrot (SWCNT/CCE) kullanılarak asetaminofen (AC) ve dopamin (DA)'in eşzamanlı tayini için hassas bir yöntem geliştirmiştir. SWCNT/CCE elektrot kullanarak diferansiyel puls voltametri tekniği ile optimize edilmiş deneysel şartlar altında, AC ve DA sırasıyla 0,2-100,0 μM ($R^2=0,996$) ve 0,4-150,0 μM ($R^2=0,999$) aralığında doğrusallık göstermiştir. Tayin sınırları ($S/N=3$), AC için 0,12 μM ve DA için 0,22 μM bulunmuştur. Bu yöntem bazı ticari farmasötik numunelerde AC ve DA'nın tayini için uygulanmıştır.

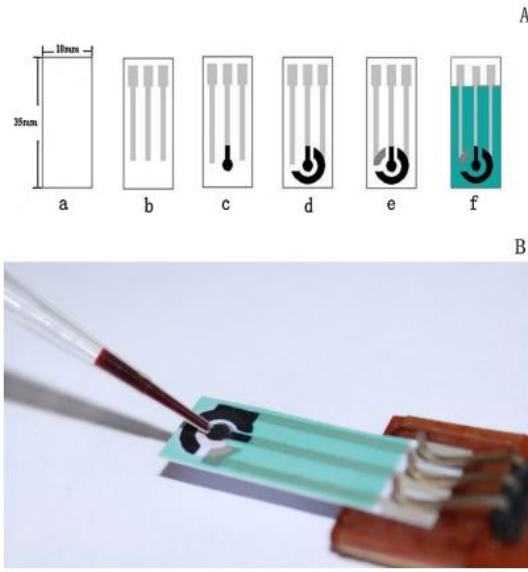
Zhai ve arkadaşları (2015), sülfatlandırarak fonksiyonunu arttırdıkları grafeni gümüş parçacıkları ile etkileştirerek (AgNPs/SF-GR/GC) camsı karbon elektrot üzerine modifiye etmişlerdir. Bu modifiye elektrotu sırasıyla kloramfenikol ve metronidazol tayininde kullanmışlardır. Sülfonik grubun avantajıyla AgNPs, GC üzerine tutturulan grafende kolaylıkla birikmiştir. Çıplak camsı karbona veya sadece sülfatlanmış grafene kıyasla oluşturulan AgNPs/SF-GR/GC elektrot kloramfenikol ve metronidazol tayininde

mükemmel indirgenme pikleri göstermişlerdir. İlave olarak bu antibakteriyel iki maddeyi pH'sı 4,0 olan, 0,10 M sitrik asit-sodyum sitrat tampon çözeltisinden diferansiyel puls sıyırma voltametri yöntemiyle tamamen ayırmışlar hatta yine bu iki maddeyi sulu ortamda da eşzamanlı ayırma çalışmaları yapmışlardır.



Wang ve arkadaşları (2014), farmakolojik enjeksiyonlarda ve sulandırılmış insan kanı numunelerinde epirubisin (EPI) ve metotreksat (MTX) tayini üzerinde çalışmışlardır. Çalışmalarında ekran baskılı elektrot (SPE) kullanmışlardır. SPE'yi sırasıyla; çok duvarlı karbon nanotüp (MWCNTs), ZnO parçacıkları ve nano altın (Au) parçacıkları ile kademeli olarak modifiye etmişler ve modifiye edilen elektrotun elektrokimyasal davranışlarının kademeli modifikasyona bağlı olarak büyük oranda geliştiğini tespit etmişlerdir. Maddelerin tayini için optimum deney koşullarını belirlemişler ve kare dalga voltametri (SWV) tekniğini kullanarak EPI ve MTX için elde ettikleri piklerin konsantrasyon artışı ile doğrusal artış gösterdiği sonucuna ulaşmışlardır. Optimum koşullarda EPI ve MTX için sırasıyla 2,5 nM ve 10 nM tayin sınırında, doğrusal aralıklarını 0,005–0,200 μ M ve 0,02–1,00 μ M olarak belirlemişlerdir.

Farmakolojik enjeksiyonlarda ve insan kanında EPI ve MTX tayininde tatmin edici sonuçlara ulaşmışlardır.



Raof ve arkadaşları (2012), ilk defa, asetaminofen (AC) varlığında fenobarbital (PB)'in katalitik aktivitesi için çok duvarlı karbon nanotüp (MWCNT) ve Pt-nanopartiküller hazırlayarak modifiye elektrot yüzeyinde çalışmışlardır. Bu elektrotun hazırlanması çok basittir ve modifiye elektrot, asetaminofen ve fenobarbital'in elektrokatalitik oksidasyonu için mükemmel bir davranış göstermiştir. Diferansiyel puls voltametri tekniği kullanılarak, AC ve PB'nin çok seçici ve eşzamanlı olarak tayini için modifiye elektrot araştırılmıştır. AC ve PB'nin diferansiyel puls voltametri pik akımları, sırasıyla 0,4-60 μM ve 0,5-100 μM aralığında doğrusal olarak artmıştır. Sırasıyla, AC ve PB için tayin sınırları 0,17 μM ve 0,1 μM 'dir. Standart ilave etme metodu ile insan idrarında ve farmasötik numunelerde AC ve PB'nin tayin için seçici ve başarılı bir şekilde uygulanmıştır.

Sadikoviç ve arkadaşları (2014), gerçek farmasötik ve biyolojik numunelerde yeni bir yöntem ile ropinirol ve levodopa ölçümlerini yapmak için Nafion polimer filmi karbon nanotüp ile türevlendirmiş ve yüksek seçicilikli bir nanoyapılı elektrokimyasal sensör geliştirmişlerdir. Öncelikle modifiye elektrotlarının yüzey morfolojisini taramalı elektron mikroskobu ile karakterize etmişlerdir. Çalışmalarında çıplak GC, Nafion modifiyeli GC ve CNT ile türevlendirdikleri Nafion modifiyeli GC elektrot ile ropinirol varlığında dönüşümlü voltamogramlarını elde etmişler ve çıplak GC elektrota kıyasla geliştirdikleri sensör elektrotun ropinirole çok daha duyarlı olduğunu görmüşlerdir.

Sonraki adımda $2,5 \times 10^{-5}$ M derişimdeki ropinirol ve levodopa karışımına kare dalga voltametri tekniğini uygulamışlardır. Kare dalga voltametri tekniğine kıyasla adsorptif sıyırma kare dalga voltametri tekniğinin duyarlılığının daha iyi olduğunu yapmış oldukları deneylerle göstermişlerdir. Bu deneylerde levodopa yokluğunda ve levodopa varlığında farklı derişimlerde ropinirol tayini yapmışlar ve elde ettikleri verilerle kalibrasyon grafiklerini çizmişlerdir. Çalışmanın diğer aşamasında AdSWV ile elde ettikleri sonuçları HPLC tekniği ile elde ettikleri sonuçlarla kıyaslamışlar ve istatistik olarak yapılan f ve t testi sonuçlarında belirgin bir fark görmemişlerdir. Yeni geliştirdikleri metotun ucuz ve hızlı olmasından dolayı farmasötik bileşenlerin ve dozajlarının kontrollerinde başarıyla uygulayabilecekleri sonucuna ulaşmışlardır.

Karimi-Maleh ve arkadaşları (2014), izoproterenol (ISPT), asetaminofen (AC) ve triptofan (Trp) ve bu maddelerin karışımlarının elektrooksidasyonu için 8,9-dihidroksi-7-metil-12H-benzotiyazolo[2,3b] kinazolin-12-on modifiye edilmiş çok duvarlı karbon nanotüp pasta elektrot kullanarak çalışmışlardır. Kare dalga voltametri tekniği kullanarak ISPT, AC ve Trp'nin pik akımları, 0,04-400, 5,0-500 ve 10,0-800 $\mu\text{mol L}^{-1}$ aralığında doğrusallık göstermiştir. ISPT, AC ve Trp için tayin sınırları sırasıyla 0,009, 1,0 ve 4,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ bulunmuştur. Bu modifiye elektrot biyolojik ve farmasötik numunelerde ISPT, AC ve Trp'nin tayini için kullanılmıştır.

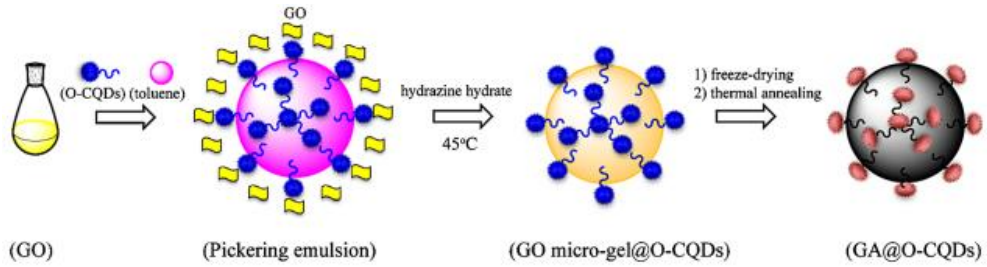
Wang ve arkadaşları (2007), yeni tip bir karbon kaplı nikel manyetik nanopartiküller modifiye edilmiş camı karbon elektrotlar (C-Ni/GCE) hazırlamışlar ve C-Ni/GCE üzerinde N-asetil-p-aminofenol (asetaminofen veya parasetamol, ACOP)'ün elektrokimyasal özelliklerini araştırmışlardır. Karbon kaplı nikel manyetik nanoparçacıklar, ACOP'un oksidasyonu ve ACOP arasındaki hızlandırılmış elektron transferi için mükemmel bir elektrokatalitik aktivite göstermiştir. ACOP'un anodik pikleri, dopamin (DA) ve askorbik asit (AA)'den C-Ni/GCE'de ayrılabilir. ACOP, DA ve AA için doğrusal kalibrasyon eğrileri $7,8 \times 10^{-6}$ ile $1,1 \times 10^{-4}$ mol L^{-1} , $4,0 \times 10^{-6}$ ile $1,8 \times 10^{-4}$ mol L^{-1} ve $1,4 \times 10^{-4}$ ile $1,3 \times 10^{-3}$ mol L^{-1} arasında elde edilmiştir. Bu maddelerin eşzamanlı tayinleri için diferansiyel puls voltametri tekniği kullanılmıştır. C-Ni/GCE elektrot yüksek hassasiyet ve seçicilik göstermiştir ve efervesan dozaj numunelerinde ACOP tayini yapılmıştır.

Süzen ve arkadaşları (1998), bu çalışmada asetaminofen'in kantitatif tayini için ters fazlı yüksek basınçlı sıvı kromatografi yöntemi geliştirmiştir. C18 durgun fazda, 1,78 mL/dk akış hızındaki metanol-su (1/2, v/v) karışımı kullanarak 193,3 nm'de tayin yapmışlardır. Sülfametoksazol'un internal standart olarak kullanıldığı analiz 5 dakika

içinde tamamlanmaktadır. Metotun kesinliği, doğruluğu ve tekrarlanabilirliği yüksektir. Bu metot tablet ve şurupta asetaminofen tayini için uygulanmıştır.

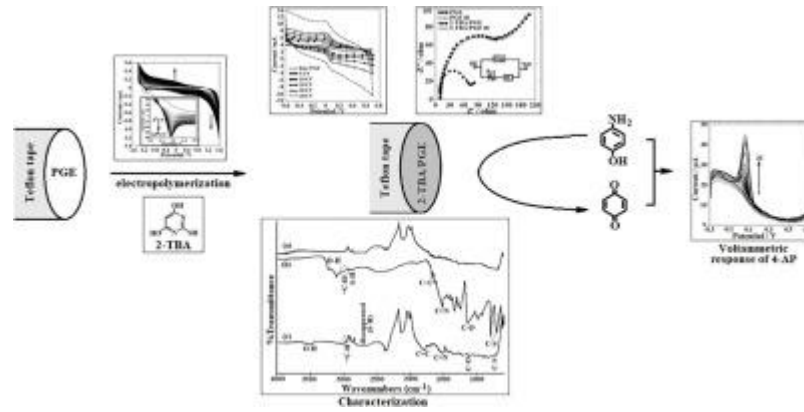
Aktaş ve arkadaşları (2013), bu çalışmada, sıçanlarda asetaminofen ile oluşturulan toksik hepatitte lipid peroksidasyonu ve oksidatif stresin yol açtığı karaciğer hasarına karşı L-karnitinin koruyucu etkisini incelemiştir. Wistar albino erkek sıçanlar kontrol, toksik hepatit ve L-karnitin grubu olmak üzere rastgele 3 gruba ayrılmıştır. Toksik hepatit oluşturmak üzere toksik hepatit ve L-karnitin gruplarına tek doz ılık serum fizyolojikte çözünmüş asetaminofen (300 mg kg^{-1}) intraperitoneal olarak verilmiştir. Toksik hepatit oluşturulduktan beş dakika sonra L-karnitin grubuna tek doz L-Karnitin (500 mg kg^{-1}) intraperitoneal olarak verilmiştir. Kontrol grubuna tek doz ılık serum fizyolojik intraperitoneal olarak verilmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, toksik hepatit grubunda serum alanin ve aspartat aminotransferaz ve plazma ve karaciğer malondialdehit düzeyleri daha yüksek, oysa plazma Gc-globulin, tam kan ve karaciğer glutatyon düzeyleri, eritrosit ve karaciğer katalaz aktivitesi ve eritrosit glutatyon peroksidaz aktivitesi daha düşük çıkmıştır. Toksik hepatit grubu ile karşılaştırıldığında, L-karnitin grubunda serum alanin ve aspartat aminotransferaz ve plazma ve karaciğer malondialdehit düzeyleri daha düşük, oysa tam kan ve karaciğer glutatyon düzeyleri, eritrosit ve karaciğer katalaz aktivitesi ve eritrosit glutatyon peroksidaz aktivitesi daha yüksek çıkmıştır. Bu grupların plazma Gc-globulin düzeyleri arasında anlamlı bir fark çıkmamıştır. Toksik hepatit grubundaki histopatolojik değişiklikler L-karnitin grubundakinden daha belirgin çıkmıştır. Sonuç olarak, L-karnitin sıçanlarda asetaminofen ile oluşturulan toksik hepatitte lipid peroksidasyonu ve oksidatif stresin neden olduğu karaciğer hasarına karşı koruyucu etkiye sahip olduğu belirlenmiştir.

Ruiyi ve arkadaşları (2018), bu çalışmada grafen aerogeli@oktadesilamin ile fonksiyonlaştırılmış karbon kuantum noktaları (GA@O-CQD'ler) sentezi hakkında bilgi vermişlerdir. Grafen oksit sulu dispersiyonu, O-CQD'lerin sulu dispersiyonu ve toluen, Pickering emülsiyon yapmak için kuvvetlice karıştırmışlardır. Sulu fazdaki grafen oksit tabakaları indergenmiş ve camsı karbon elektrotta biriktirilmiştir. Modifiye edilmiş elektrot, 0,15 V (vs. Ag/AgCl) pik potansiyelinde, diferansiyel puls voltametri tekniği kullanılarak asetaminofen'in tayini için kullanılmıştır. 0,001–10 μM arasında geniş doğrusal aralık ve tayin sınırı 0,38 nM (S/N=3) olarak belirlenmiştir. Bu metot tabletlerde asetaminofen tayini için uygulanmıştır.

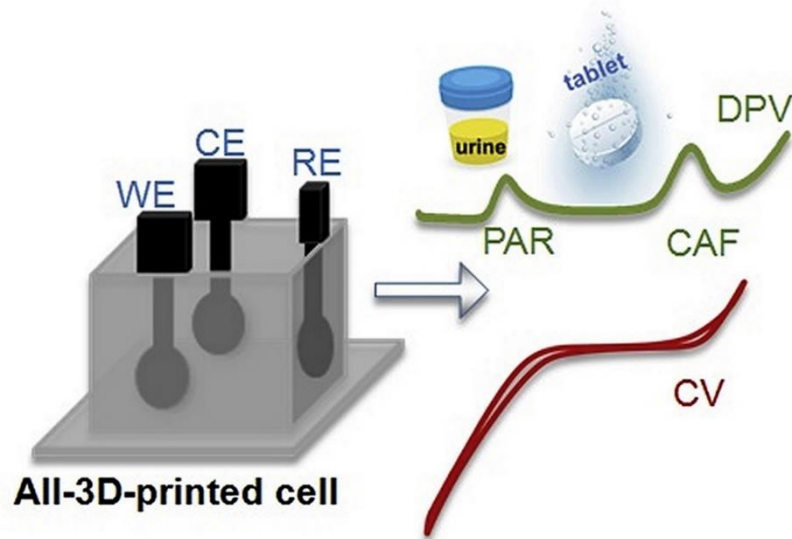


Alagarsamy ve arkadaşları (2018), bu çalışmada asetaminofen (AC)'in tayini için kullanılan grafen oksit (GO) modifiye camı karbon elektrotuna (GCE) dayalı basit ve tek kullanımlık bir elektrokimyasal sensör elektrot geliştirilmiştir. Grafen oksiti karakterize etmek için taramalı elektron mikroskobu (SEM), Fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisi (FT-IR), Raman spektroskopisi kullanılmıştır. Optimum şartlar altında GO/GCE elektrot kullanılarak AC'nin tayin sınırı 21 nM (S/N=3) bulunmuştur. Ayrıca 0,1-430 μM arasında geniş doğrusal aralık göstermiştir. Önerilen sensör elektrotun seçiciliği, hassasiyeti ve kararlılığı yüksektir.

Tabanlıgil (2021), bu çalışmada 4-aminofenol (4AP)'ün duyarlı, seçici, ucuz ve hızlı tayini için kalem grafit elektrot üzerinde 2-tiyobarbitürik asit (2-TBA) ile biriktirilerek 2-TBA/PGE sensör elektrotu kolaylıkla hazırlamıştır. 2-TBA/PGE karakterizasyonu için dönüşümlü voltametri (CV) ve elektrokimyasal impedans spektroskopisi (EIS) yöntemleri kullanılmıştır. PGE'nin etkin elektroaktif yüzey alanı (çıplak PGE, 0,030 cm^2), PGE (2-TBA/PGE, 0,174 cm^2) üzerine 2-TBA film ile kaplanarak yaklaşık 6 kat artmıştır. Bu durum, değiştirilmiş elektrotun redoks probunun pik akımında dikkate değer bir artış sergilemesine neden olmuştur. Ayrıca, sensör elektrot Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FT-IR) tekniği ile karakterize edilmiştir. 2-TBA/PGE'de 4AP'nin oksidasyon pik akımı, çıplak PGE ile karşılaştırıldığında yaklaşık 6,81 kat artmıştır. Optimum şartlar altında 4AP'nin anodik pik akımları, diferansiyel puls voltametri (DPV) tekniği kullanılarak konsantrasyon aralığı doğrusal olarak artmıştır. Bu aralıklar 90 nM-0,5 μM , 0,5-9,46 μM ve 9,46-423 μM olarak bulunmuştur. Tayin sınırı (LOD) 21 nM olarak hesaplanmıştır. Önerilen yöntem kullanılarak musluk suyu, göl suyu ve parasetamol içeren bir çocuk şurubunda 4AP tayini başarıyla gerçekleştirilmiştir.



Katseli ve arkadaşları (2020), bu çalışmada tamamen 3D baskı ile üretilmiş yeni bir elektrokimyasal çip üzerinde hücre cihazı geliştirmiştir. Cihaz, çift ekstrüderli bir 3D yazıcı kullanılarak tek adımlı bir işlemle 3D olarak basılmıştır ve kabın yanlarına entegre edilmiştir. 3D baskılı cihazın analitik kullanışlılığı, farmasötik tabletlerde ve idrarda parasetamol ve kafeinin aynı anda tayin edilebilmesi için diferansiyel puls voltametri tekniği kullanılmıştır. Elektrokimyasal hücre-on-a-chip cihazı, 3D baskının önemli avantajlarından (temel olarak yüksek üretim hızı ve tekrar üretilebilirlik, düşük ekipman ve malzeme maliyeti, tasarımın esnekliği ve aktarılabilirliği ve çevre dostu olma) yararlanır ve gelecek vaat eden bir entegre sensördür.



Uzun (2021), bu çalışmada 3-amino-4H-1,2,4-triazol (3AT) kaplı camı karbon (GC) elektrot ile parasetamol'ün tayini için diferansiyel puls voltametri (DPV) tekniği kullanmıştır. Hazırlanan bu sensör elektrotun elektrokimyasal karakterizasyonu ve

elektron transfer davranışı için dönüşümlü voltametri (CV) ve elektrokimyasal impedans spektroskopisi (EIS) teknikleri kullanılmıştır. Ayrıca, çıplak ve modifiye edilmiş yüzeylerin morfolojik yapılarını gözlemlemek için taramalı elektron mikroskobu (SEM) kullanılmıştır. pH'nın etkisi, pH 3,0-9,0 aralığında fosfat tamponunda parasetamol'ün redoks reaksiyonu üzerinde incelenmiştir. 3AT/GC elektrot için tayin sınırı 0,043 μM (3 S/m) bulunmuştur. Geliştirilen elektrot farmasötik numunelerde başarıyla uygulanmıştır.



3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Elektrokimyasal Analizörler ve Üç Elektrotlu Hücre Sistemi

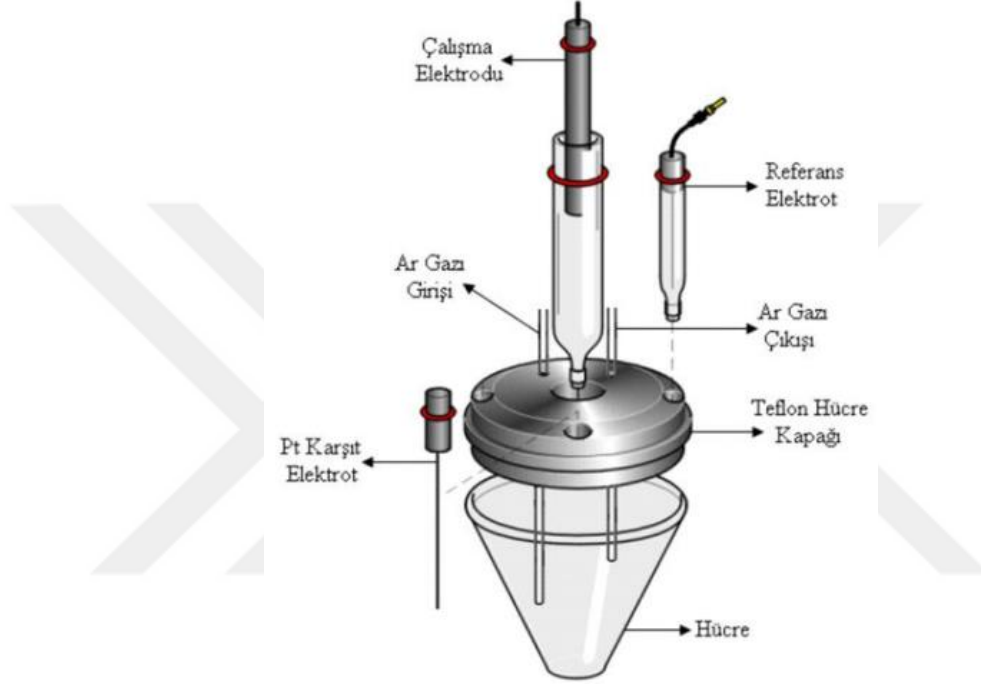
Analizlerde kullanılan puls voltametri, CV ve EIS yöntemlerine yönelik tüm deneyler, GAMRY Reference 600+ ve Series 750 potantiyostat/galvanostat/ZRA (Gamry Instruments, Warminster, USA) elektrokimyasal analizörlerde gerçekleştirilmiştir.

Şekil 3.1’de gösterilen GAMRY Reference 600+ cihazı kullanılarak 1 nA, Series 750 kullanılarak ise 750 mA değerler okunabilmektedir. Her iki cihaz için de impedans ölçümlerinde uygulanan frekans 1 MHz’e kadar çıkartılabilmektedir. Bu cihazlarda Gamry Framework, Echem Analyst, PHE200 Fiziksel Electrochemical System ve EIS300 Electrochemical Impedans Spectroscopy System gibi yazılımlar kullanılmaktadır.



Şekil 3.1. Deneyde kullanılan elektrokimyasal analizörler ve C3 hücre sistemi

Tüm voltametri ve impedans ölçümleri için Şekil 3.1’de gösterilen BAS (Bioanalytical Systems Inc., West Lafayette, USA) marka C3 hücre sistemi, Şekil 3.2’de verilen hücre düzeneği ile birlikte kullanılmıştır. Üç elektrotlu hücre sistemi, elektroanalitik kimyada yaygın olarak kullanılan geleneksel bir sistemdir. Bu sistem, bir çözelti ile doldurulmuş küçük bir cam hücre, hücreye daldırılmış bir çalışma elektrotu, bir referans elektrot ve bir karşıt elektrottan oluşur.



Şekil 3.2. Üç elektrotlu hücre düzeneği

Üç elektrotlu hücre sistemlerinde kullanılan elektrotlar;

- Ag/Ag⁺ referans elektrotu (BAS Model MF-2052), susuz ortam çalışmaları için referans elektrot olarak kullanılmıştır. (0,01 M AgNO₃'ün 0,1 M NBu₄BF₄ içinde çözülmesiyle hazırlanan çözeltiye daldırılmış Ag teli)
- Ag/AgCl referans elektrotu (BAS Model MF-2063), sulu ortam çalışmaları için referans elektrot olarak kullanılmıştır. (3 M KCl çözeltisine daldırılmış gümüş tel)
- Yardımcı elektrot olarak platin tel (BAS Model MW-1034) kullanılmıştır.
- Çalışma elektrotu olarak; yüzey alanı 0,071 cm² olan BAS marka MF-2012 GC çalışma elektrotu ve 0,7 mm çapında Faber Castel kalem grafit elektrot (PGE) kullanılmıştır.

Kullanılan diğer ekipman ve malzemeler aşağıdaki gibidir:

➤ Sulu ortam çalışmalarında ortamın pH değerini ölçmek için Thermo Orion 9106BNWP kombinasyon cam pH elektrotu ve buna bağlı VWR Int Geldenaaksebaan 464 B-3001 Leuven pH 1100 L tipi pH-iyon metre kullanılmıştır (şekil 3.3).



şekil 3.3. Thermo Scientific Orion 9106BNWP kombine cam pH elektrotu ve onun bağlı bulunduğu VWR Int Geldenaaksebaan 464 B-3001 Leuven pH 1100 L model pH iyon metre

➤ Tampon zeltiler, Isolab GmbH marka bir manyetik karıştırıcı kullanılarak hazırlanmıştır (şekil 3.4).



Şekil 3.4. ISOLAB Laborgeräte GmbH marka manyetik karıştırıcı

- Çözelti hazırlamada kullanılan ultra saf su için 18,2 M Ω iletkenliğe sahip "Minipure Dest-up" ultra saf su cihazı kullanılmıştır (Şekil 3.5).



Şekil 3.5. Mp Minipure Dest up marka ultra saf su cihazı

- Tartım işlemlerinde 0,1 mg hassasiyete sahip A&D Company marka D0031 model elektronik analitik hassas terazi kullanılmıştır (Şekil 3.6).



Şekil 3.6. 0,1 mg duyarlılıkla tartım yapan A&D Company (AND) marka GR-200 model elektronik analitik hassas terazi

➤ Karıştırma ve çözme işlemleri Bandelin SONOREX marka ultrasonik su banyosunda gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.7).



Şekil 3.7. Bandelin Sonorex marka ultrasonik su banyosu

➤ Elektrokimyasal analizörlerin sistemde meydana gelen elektrik dalgalanmalarından büyük ölçüde etkilenmesi nedeniyle voltajın düzenli alınması için OR120 marka UPS güç kaynağı kullanılmıştır.

➤ Kullanılan zımpara kağıtları Buehler P2400 ve P4000'dir. Alümina tozu olarak 1,0 µm, 0,3 µm ve 0,05 µm parçacık boyutlarına sahip Alfa Aesar süspansiyonlar kullanılmıştır.

3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler, Çözeltiler ve Hazırlanışları

Tüm deneyler ve çalışmalar oda koşullarında (25 ± 1 °C) gerçekleştirilmiştir. Kullanılan farklı konsantrasyonlardaki ACOP çözeltileri, standart çözeltilerin kademeli olarak seyreltilmesiyle elde edilmiştir. Çizelge 3.1, çalışma sırasında kullanılan kimyasalları, saflık derecelerini ve temin edildiği firmaları göstermektedir.

Çizelge 3.1. Çalışma sırasında kullanılan kimyasallar ve özellikleri

Kullanılan Kimyasal Madde	Saflık Derecesi	Temin Edildiği Firma
Tetrabütülamonyum tetrafloroborat	% 99	Sigma-Aldrich
Ferrosen	% 98	Sigma-Aldrich
Potasyum ferrisiyanür	\geq % 99,0	Merck
Potasyum ferrosiyanür	\geq % 99,0	Sigma-Aldrich
Potasyum klorür	% 99-100,5	Honeywell Riedel-de Haën
Asetonitril	\geq % 99,9	Isolab
Sodyum hidroksit	% 99-100,5	Honeywell Riedel-de Haën
Asetik asit	% 100	Merck
Borik asit	% 100	Merck
Fosforik asit	% 85-85,7	Merck
Hidroklorik asit	% 37	VWR Chemicals
Potasyum dihidrojen fosfat	% 99,5	Merck
Potasyum hidrojen Fosfat	% 98	Park Scientific
Sülfürik asit	% 95	VWR Chemicals
Asetaminofen	\geq % 99	Sigma-Aldrich
Guanin	\geq % 98,0	TCI
Glisin	%99	ACROS
Traneksamik asit	\geq % 98,0	TCI

Çizelge 3.2'de çalışmada kullanılan çözeltiler ve hazırlama koşulları verilmiştir.

Çizelge 3.2. Çalışmalarda kullanılan çözeltiler ve hazırlama koşulları

Madde	Konsantrasyon (mM)	Çözelti Hacmi (mL)	Alınan Miktar	Çözücü
NBu ₄ BF ₄	100 mM	500	16,464 g	CH ₃ CN
KCl	100 mM	500	3,727 g	Saf Su
HCl	100 mM	500	4,15 mL	Saf Su
H ₂ SO ₄	100 mM	500	2,72 mL	Saf Su
K ₃ Fe(CN) ₆	1,0 mM	50	0,0165 g	100 mM H ₂ SO ₄
K ₃ Fe(CN) ₆ /K ₄ Fe(CN) ₆ [†]	1,0 mM	50	0,0165 g 0,0211 g	100 mM KCl
Ferrosen	1,0 mM	50	0,0164 g	100 mM NBu ₄ BF ₄ /CH ₃ CN
Asetaminofen	1,0 mM	25	0,0038 g	BR, PBS
Guanin	1,0 mM	25	0,0038 g	100 mM H ₂ SO ₄
Glisin	1,0 mM	25	0,0019 g	100 mM PBS pH 6,2
Traneksamik asit	1,0 mM	25	0,0039 g	100 mM H ₂ SO ₄

[†] EIS ile yapılan impedans ölçümlerinde K₃Fe(CN)₆/K₄Fe(CN)₆ (1:1) redoks prob karışımı kullanılmıştır.

Çalışmada ACOP'un miktarı Çizelge 3.2'de belirtilen miktarda alınmış ve çözelti hazırlama işleminde farklı pH'larda tampon çözeltiler kullanılmıştır.

3.2.1. Britton-Robinson (BR) Tampon Çözeltisinin Hazırlanması

Çalışmamızda ACOP analizi için belirlenen en ideal tampon çözelti BR tamponudur. BR tamponu, 1,81-11,98 pH aralığında geniş bir pH çalışma aralığına sahiptir. Çalışmamızda ayrıca ACOP tayini için de en uygun destek elektrolit çözeltisi olarak belirlenen BR tampon çözeltisi kullanılmıştır. BR tampon çözeltisi hazırlamak için 1 L'lik balon joje alınır ve bir miktar saf su ilave edildikten sonra sırasıyla ortama 2,69 mL fosforik asit (H₃PO₄), 2,29 mL asetik asit (CH₃COOH) ve 2,472 g borik asit (H₃BO₃) eklenir. Ortamın iyonik şiddetini sabit tutmak için 0,1 M KCl ilavesi sonrası çözelti saf su ile 1 L'ye tamamlanmıştır. Hazırlanan tampon çözeltinin pH değeri 1,81'dir. İstenilen pH değerini elde etmek için çözeltilere 0,02 M, 0,1 M veya 1,0 M NaOH çözeltisi gerekli miktarlarda eklenebilir.

3.2.2. Fosfat Tampon Çözeltisinin (PBS) (H₂PO₄⁻ / HPO₄²⁻) Hazırlanması

Fosfat tampon çözeltisi hazırlamak için 6,8045 g potasyum dihidrojen fosfat (KH₂PO₄) ve 8,709 g potasyum bifosfat (K₂HPO₄) katı maddeleri tartılıp 500 mL balon jöjeye konularak çözülmüş ve saf su ilave edilerek 500 mL'ye tamamlanmıştır. Böylece

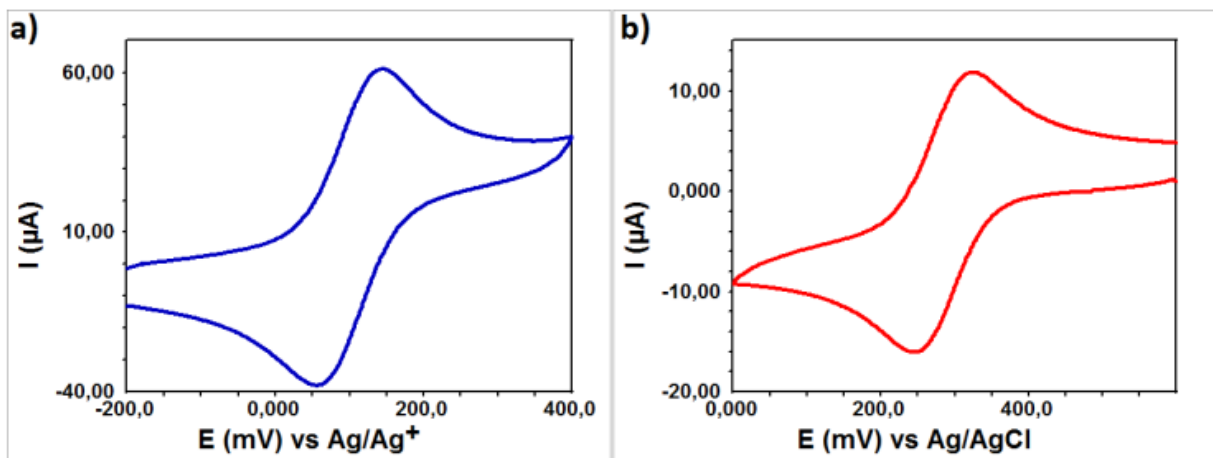
pH'sı 7,2 olan bir tampon çözelti elde edilmiş farklı pH değerleri için ortama 0,1 M HCl ya da NaOH ilave edilmiştir.

3.2.3. Farmasötik Numune Çözeltilerinin Analize Hazırlanması

Çalışmada ACOP'u tayin edebilmek için farklı firmalar tarafından üretilen ve farklı miktarlarda ACOP içeriklerine sahip pediatrik şurup örnekleri kullanılmıştır. ACOP miktarını tayin amacıyla ACOP içeren altı farklı ateş düşürücü çocuk şurubu (Minamol, Tylool, Calpol 6 plus, Calpol, Minoset, Parol) alınmıştır. Yoğun kıvamda olan ateş düşürücü şuruplardan 1 mL alınarak çözelti pH 3,0 BR tampon çözeltisi ile 10 mL'ye tamamlanmıştır.

3.3. Analizlerde Kullanılan Elektrotların Kalibrasyonu

Elektroanalitik çalışmalarda elektrot kalibrasyonu, elektrokimyasal indirgenme veya yükseltgenmeye dayalı deneylerin tekrarlanabilirliği açısından çok önemlidir. Bu nedenle, ölçümlere başlamadan önce, çalışma elektrotunun yeterince temiz olduğunu ve referans elektrotun hem sulu hem de susuz ortamlarda doğru sonuçlar verdiğini test etmek için kalibrasyon yapılmalıdır. Bu amaçla, pik potansiyelleri arasındaki fark hem susuz hem de sulu ortamlarda belirlenmelidir. Susuz ortam için ferrosen (FCN) ve sulu ortam için hekzasiyanoferrat (HCF) çözeltileri (1,0 mM) redoks prob olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmayla ilgili veriler Şekil 3.8'de verilmiştir.



Şekil 3.8. Çıplak GC elektrotun kalibrasyon amaçlı a) susuz ortam ve b) sulu ortamda alınan CV voltamogramları

Susuz ortam çalışması için Ag/Ag^+ referans elektrot ortamında 0,1 M NBu_4BF_4 'ün CH_3CN içerisinde 1,0 mM FCN redoks prob çözeltisi hazırlanmış ardından tek döngülü CV voltamogramı alınmıştır. Anodik pik potansiyeli (E_{pa}) ile katodik pik potansiyeli (E_{pc}) arasındaki fark 84 mV olarak ölçülmüştür.

Sulu ortam çalışmasında Ag/AgCl referans elektrot ortamında 0,1 M H_2SO_4 içerisinde hazırlanan 1,0 mM HCF(III) redoks prob çözeltisi kullanılmış ve yine tek döngülü CV voltamogramı alınmıştır. Katodik pik potansiyeli (E_{pc}) ile anodik pik potansiyeli (E_{pa}) arasındaki fark 75 mV olarak ölçülmüştür.

FCN ve HCF(III) redoks prob çözeltileri ortamında elektrot yüzeyi ile çözelti arasındaki elektriksel çift tabakada $1e^-$ transferinden dolayı, Nernst eşitliğine göre teorik olarak ölçülen potansiyel fark 59 mV olmalıdır. Deneysel çalışmalarda potansiyel farkın teorik değerden farklı olarak 65-80 mV aralığında olması beklenmektedir. Bu farklılığın sebepleri, kirlilik nedeniyle referans elektrotun gözenekli zarının tıkanması, iç çözeltinin konsantrasyonundaki değişiklikler ve çalışma ortamı çözeltisinin elektrotun iç çözeltisine sızması olabilir.

Nernst denkleminde, aslında elektronların 118 mV'a kadar potansiyel farklarda $1e^-$, 118 mV'dan büyük değerlerde ise $2e^-$ aktarıldığını ve sonuç olarak doğruluğunu kaybettiğini söyleyebiliriz. Potansiyel farkın artmasına neden olan faktörler test sonuçlarını olumsuz etkileyebileceğinden her çalışmadan önce kalibrasyon işlemi tekrarlanmalı ve değerler istenilen aralıkta bulunmazsa var olan hataların kaynağı belirlenmeli ve düzeltilmelidir (Mülazımoğlu, 2008). Çalışmamızda deneye başlamadan önce günlük elektrot kalibrasyonları yapılmıştır.

3.4. Deneysel Çalışma Elektrotları ve Temizliği

Çalışmamızda kalibrasyon sırasında kullandığımız GC çalışma elektrotu temiz, elektrot yüzeyi ise parlak ve pürüzsüz olmalıdır. Elektrotlar, çamur haline getirilmiş 1,0 μm , 0,3 μm ve 0,05 μm parçacık boyutuna sahip alümina tozu ile temizlenmiştir. Alümina çamuru bulunan keçe yüzeyinde sürtme ile temizliği yapılan elektrotların yüzeyinde kalan kirliliklerin giderilmesi için elektrot yüzeyleri saf su ile yıkanmış sonrasında elektrot önce saf suda 10 dakika daha sonra da asetonitril/izopropil alkol (1:1) karışımında 10 dakika sonikasyon işlemine tutulmuştur. Bu işlem ile GC çalışma elektrotu analizlere hazır hale getirilmiştir.

3.5. Deneylerde Kullanılan Elektrokimyasal Teknikler

3.5.1. CV Deneyleri

CV deneyleri; çalışmada kullanılan elektrotların kalibrasyonu ve Gly, Gu, Txa ve ACOP'un elektrokimyasal davranışlarını belirlemek için kullanılmıştır.

1,0 mM Gu çözeltisi kullanılarak CV tekniği ile +0,5 V/+1,7 V potansiyel aralığında, 100 mV s⁻¹ tarama hızında ve 20 döngülü olarak dönüşümlü voltamogramlar alınmıştır. Modifikasyon gerçekleştirildikten sonra GC elektrot yüzeyinde indirgenme yapmak için 0/-1,2 V potansiyel aralığında, 100 mV s⁻¹ tarama hızında 5 döngülü CV voltamogramı alınmıştır.

1,0 mM Gu çözeltisi kullanılarak CV tekniği ile +0,6/+1,8 V potansiyel aralığında, 100 mV s⁻¹ tarama hızında ve 10 döngülü olarak PGE elektrot yüzeyinde elektrokimyasal modifikasyonu yapılmıştır. Modifikasyon gerçekleştirildikten sonra PGE elektrot yüzeyinde indirgenme yapmak için 0/-1,1 V potansiyel aralığında, 100 mV s⁻¹ tarama hızında 5 döngülü CV voltamogramı alınmıştır.

1,0 mM Txa çözeltisi kullanılarak CV tekniği ile +0,5 V/+2,0 V potansiyel aralığında, 100 mV s⁻¹ tarama hızında ve 10 döngülü olarak dönüşümlü voltamogramlar alınmıştır. Modifikasyon gerçekleştirildikten sonra GC elektrot yüzeyinde indirgenme yapmak için 0/-1,2 V potansiyel aralığında, 100 mV s⁻¹ tarama hızında 5 döngülü CV voltamogramı alınmıştır.

1,0 mM Txa çözeltisi kullanılarak CV tekniği ile +0,5/+1,9 V potansiyel aralığında 100 mV s⁻¹ tarama hızında ve 10 döngülü olarak PGE elektrot yüzeyinde elektrokimyasal modifikasyonu yapılmıştır. Modifikasyon gerçekleştirildikten sonra PGE elektrot yüzeyinde indirgenme yapmak için 0/-1,1 V potansiyel aralığında, 100 mV s⁻¹ tarama hızında 5 döngülü CV voltamogramı alınmıştır.

1,0 mM Gly çözeltisi kullanılarak CV tekniği ile -0,4/+2,0 V potansiyel aralığında, 100 mV s⁻¹ tarama hızında ve 10 döngülü olarak dönüşümlü voltamogramlar alınmıştır.

1,0 mM Gly çözeltisi kullanılarak CV tekniği ile -0,4/+2 V potansiyel aralığında 100 mV s⁻¹ tarama hızında ve 10 döngülü olarak PGE elektrot yüzeyinde dönüşümlü voltamogramlar alınmıştır.

Yapılan CV çalışmaları sayesinde elde edilen voltamogramların değerlendirilmesi ile maddelerin oksidasyon potansiyelleri tespit edilmiş, sistemin tersinir olup olmadığı incelenmiş ve çalışma aralıkları belirlenmiştir.

3.5.2. DPV Deneyleri

DPV deneyleri, BR tampon çözeltisi kullanarak belirlenen uygun konsantrasyonlarda ACOP çözeltilerinde, Ag/AgCl referans elektrotu varlığında gerçekleştirilmiştir.

3.5.3. EIS Deneyleri

EIS, elektrokimyasal sistemi elektrik devresiyle karşılaştırarak sistemin çeşitli kinetik parametreleri hakkında önemli bilgiler sağlar. Gly, Gu ve Txa modifiye edilmiş GC elektrotların yüzey özellikleri EIS tekniği kullanılarak da incelenmiştir. Sonuçlar, CV ile yapılan FCN ve HCF(III) sonuçları ile kıyaslanarak değerlendirilmiştir.

EIS deneylerinde 0,1 M KCl çözeltisinde hazırlanmış $K_3Fe(CN)_6/K_4Fe(CN)_6$ redoks prob karışımı kullanılmıştır. Ölçümler, 0,01 Hz ile 100,000 Hz frekans aralığında alınmıştır. EIS deneylerinde çıplak GC elektrot yüzeyinde de ölçümler yapılmıştır. Aynı koşullar altında impedans ölçümleri yapıldıktan sonra modifiye edilmiş ve çıplak GC elektrot yüzeylerinden elde edilen Nyquist ölçümleri karşılaştırılmıştır.

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI ve TARTIŞMA

Analjezik ve antipiretik etkilere sahip olan ACOP, dünya çapında 50 yılı aşkın süredir kullanılmaktadır. ACOP, yetişkinlerde ve çocuklarda migren, miyalji, diş ağrısı, sırt ağrısı, kronik ağrı, artrit ve ameliyat sonrası ağrı gibi durumlarda farmasötik preparatlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada, ACOP'un tayini için elektrokimyasal sensör elektrotlar geliştirilmiştir. Gly, Gu ve Txa molekülleri kullanılarak GC ve PGE elektrotların yüzey modifikasyonları CV tekniği ile yapıldıktan sonra yüzey karakterizasyonları CV ve EIS teknikleri ile yapılmıştır. Elde edilen ve ACOP tayininde sensör olarak kullanılacak yeni elektrotların elektrokimyasal davranışları yine CV ve EIS teknikleriyle incelenmiştir. Modifiye GC ve PGE elektrotların sensör elektrot olarak kullanıldığı çalışmada DPV tekniği kullanılarak ACOP'un kantitatif tayininin kullanılan tüm modifiye elektrotlarla yapılabileceği gösterilmiş ve Gly modifiye GC elektrot, numune tayininde başarılı bir şekilde sensör elektrot olarak kullanılmıştır.

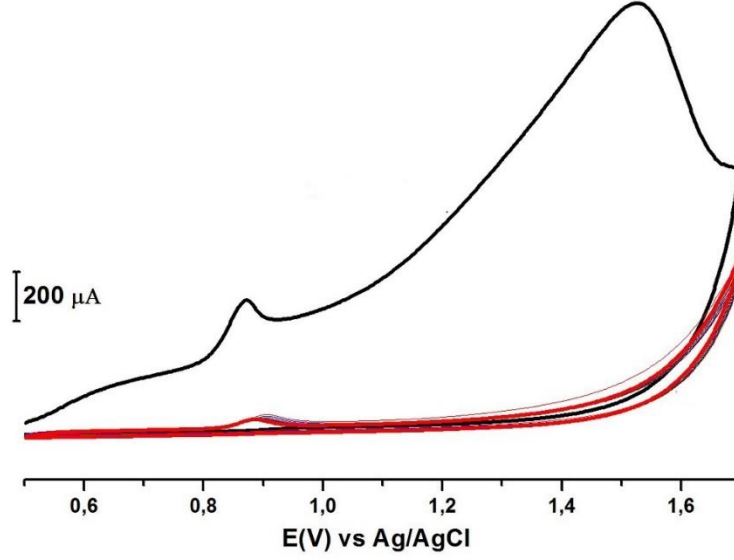
4.1. Gu Modifiye GC Elektrot Kullanılarak ACOP Tayini

4.1.1. Gu'nun GC Elektrot Yüzeyine Modifikasyonu

Gu (2-amino-1,9-dihidro-6H-pürin-6-on) DNA ve RNA nükleik asitlerinde bulunan bir moleküldür. $C_5H_5N_5O$ formülüne sahip pürin türevi olan Gu, organik bir bileşiktir.

Şekil 4.1'de Gu'nun 0,1 M H_2SO_4 çözeltisinde 1,0 mM çözeltisi kullanılarak +0,5/+1,7 V potansiyel aralığında 100 mV s^{-1} tarama hızında ve 20 döngülü olarak GC elektrot yüzeyinde CV tekniği ile yapılan elektrokimyasal modifikasyonuna ait voltamogram verilmiştir.

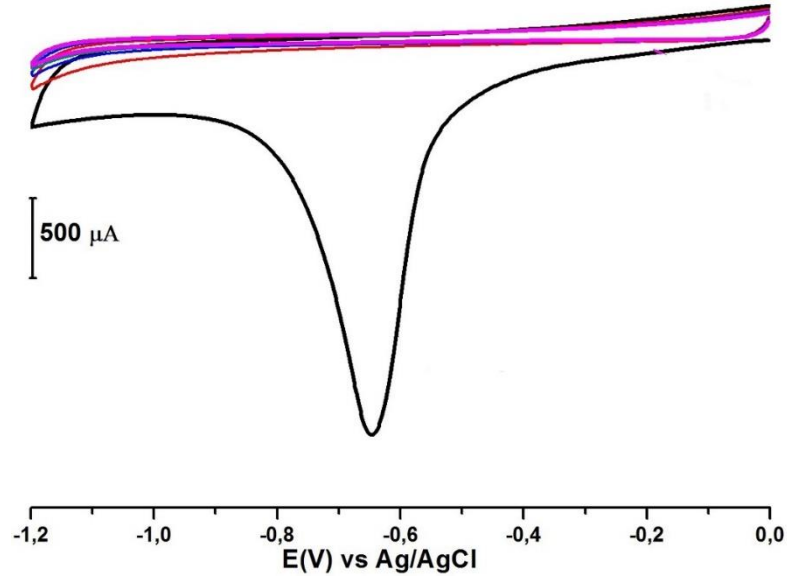
Gu molekülünde $-NH_2$ grubunda bulunan protonun ayrılmasıyla azot üzerinden GC elektrot yüzeyine C-N-C kovalent bağı ile amin oksidasyon metodu ile modifikasyon gerçekleşmiştir. GC elektrot yüzeyine Gu molekülü ilk döngüden itibaren büyük oranda modifiye olmuştur.



Şekil 4.1. 0,1 M H₂SO₄ çözeltisinde 1,0 mM Gu'nun GC elektrot yüzeyine +0,5/+1,7 V potansiyel aralığında, 100 mV s⁻¹ tarama hızında, 20 döngülü CV modifikasyon voltamogramı

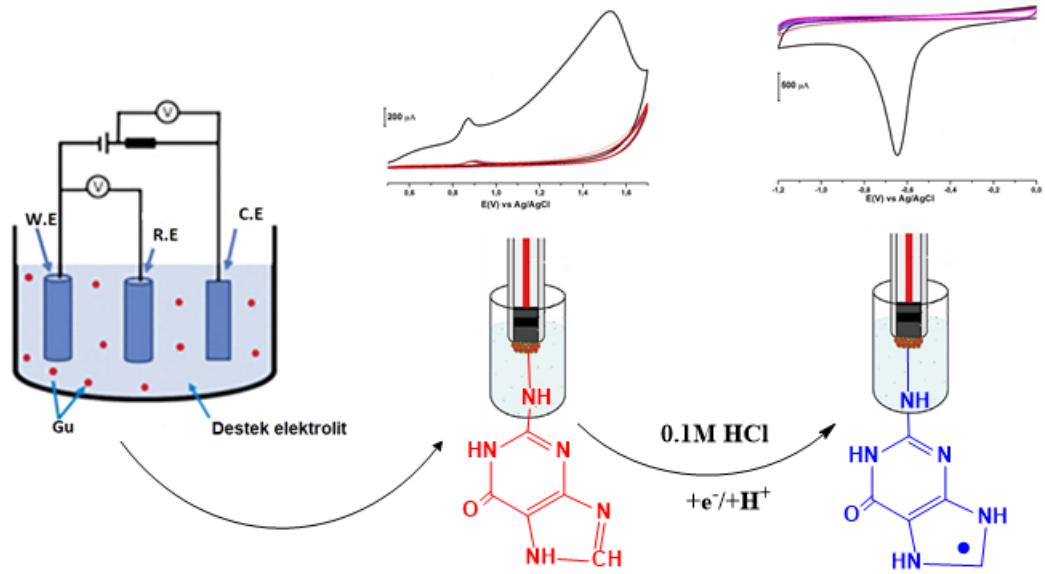
Anodik taramada molekülün yükseltgenmesinden sonra potansiyel taramasına katodik taramada devam edildiğinde çalışılan potansiyel aralığında hiçbir indirgenme basamağına rastlanmamaktadır. Bu da Gu molekülünün GC elektrot yüzeyinde yükseltgenmesinin tam olarak tersinmez olduğunun göstergesidir. Ancak, anodik pike rastlanmaması mutlaka elektron aktarım basamağının tersinmez olduğunu göstermez. Çünkü elektron aktarım basamağını takip eden hızlı bir kimyasal reaksiyon gerçekleşirse, anodik pik gözlenemeyebilir.

Modifikasyon gerçekleştirildikten sonra GC elektrot yüzeyinde indirgenme yapılmıştır. Bu amaçla, 0,1 M HCl çözeltisi ortamında 0/-1,2 V potansiyel aralığında, 100 mV s⁻¹ tarama hızında 5 döngülü olarak CV voltamogramı alınmış ve bu sayede GC elektrot yüzeyinde bulunan Gu indirgenmiştir (Şekil 4.2). Sonuçta bir karbon radikali oluşmuş ve yüzey tekrar elektroaktif hale getirilmiştir.



Şekil 4.2. GC elektrot yüzeyine modifiye edilmiş Gu'nun 0,1 M HCl çözeltisinde, 0/-1,2 V potansiyel aralığında, 100 mV s^{-1} tarama hızında, 5 döngülü indirgenmesine ait CV voltamogramı

Şekil 4.3'te indirgenmeye ait EC mekanizması verilmiştir.



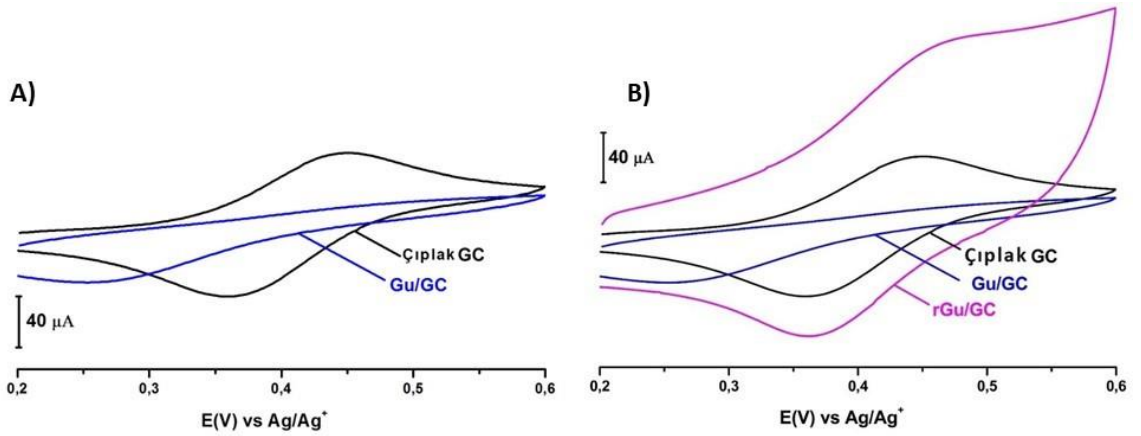
Şekil 4.3. GC elektrot yüzeyine Gu modifikasyonu ve HCl ortamında indirgenmesi

4.1.2. Yüze Karakterizasyon Çalışmaları

Yüze karakterizasyon işlemlerinde, CV tekniği ile sulu ortamda HCF(III) redoks prob ve susuz ortamda FCN redoks prob çözeltileri kullanılmıştır. Bu sayede

hem anodik tarama ile hem de katodik tarama ile CV tekniği kullanılarak Gu'nun GC elektrot yüzeyine modifiye olup olmadığı test edilmiştir. Ardından elektrot yüzeyinde indirgenme olayı gerçekleştirildikten sonra yüzeyin elektroaktif olduğu da yine susuz ve sulu ortamlarda redoks proplar kullanılarak alınan voltamogramlar sayesinde belirlenmiştir.

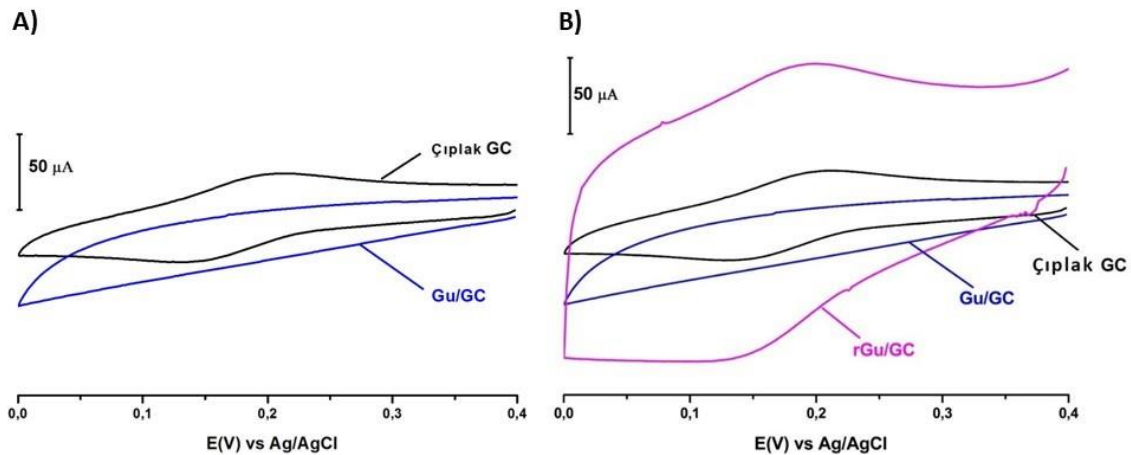
CV teknikleri kullanılarak yapılan karakterizasyon çalışmaları ilk olarak susuz ortamda gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla +0,2/+0,6 V potansiyel aralığında, 100 mV s^{-1} tarama hızında tek döngülü olarak voltamogramlar alınmıştır. Şekil 4.4'teki karşılaştırılmış voltamogramlar incelendiğinde, çıplak GC elektrot yüzeyindeki FCN çözeltisindeki Fe^{2+} iyonları Fe^{3+} iyonlarına yükseltgenmiş ve ardından Fe^{3+} iyonları Fe^{2+} iyonlarına indirgenmiştir. 20 döngülü olarak yapılan Gu modifikasyonu gerçekleştirildikten sonra GC elektrotunun yüzeyinde FCN moleküllerinin yükseltgenme veya indirgenmesine ait bir pik görülmemiştir ki bu durum elektrot yüzeyinin Gu ile modifiye olduğunu ayrıca modifiye yüzeyin elektroaktif olduğunu göstermektedir (Şekil 4.4A). Modifiye yüzeydeki Gu moleküllerindeki karbon atomlarının serbest radikallere indirgenmesi sonrasında alınan voltamogramda ise indirgenmiş Gu moleküllerinin tıpkı çıplak GC elektrot yüzeyindeki gibi ama daha yüksek pik akımı değerlerinde yani daha elektroaktif olarak FCN moleküllerinin yükseltgenme ve indirgenmesine imkân sağladığı gözlenmiştir (Şekil 4.4B).



Şekil 4.4. A) Çıplak GC, Gu/GC elektrot yüzeyleri için +0,2/+0,6 V potansiyel aralığında, 100 mV s^{-1} tarama hızında CV tekniği ile alınmış FCN voltamogramları, **B)** Çıplak GC, Gu/GC, rGu/GC elektrot yüzeyleri için +0,2/+0,6 V potansiyel aralığında, 100 mV s^{-1} tarama hızında CV tekniği ile alınmış FCN voltamogramları

Susuz ortamdaki karakterizasyon çalışmalarını desteklemek için sulu ortamda da katodik taramalar yapılarak çalışmalar yapılmıştır. Bunun için $0,1 \text{ M H}_2\text{SO}_4$ çözeltisi

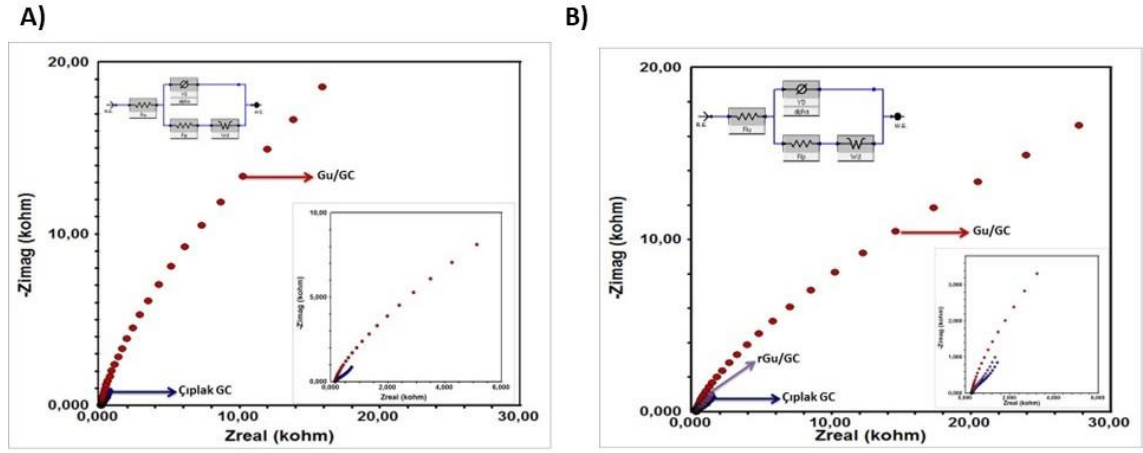
içinde 1,0 mM HCF(III) çözeltileri hazırlanmış ve +0,4/ 0 V potansiyel aralığında, 100 mV s⁻¹ tarama hızında tek döngülü voltamogramlar alınmıştır. Şekil 4.5'teki karşılaştırılmış voltamogramlar incelendiğinde, çıplak GC elektrot yüzeyindeki HCF(III) çözeltilisindeki Fe³⁺ iyonları Fe²⁺ iyonlarına indirgenmiş ve ardından Fe²⁺ iyonları Fe³⁺ iyonlarına yükseltgenmiştir. 20 döngülü olarak yapılan Gu modifikasyonu gerçekleştirildikten sonra GC elektrotunun yüzeyinde HCF(III) iyonlarının indirgenmesi veya yükseltgenmesine ait bir pik görülmemiştir. Bu durum elektrot yüzeyinin Gu ile modifiye olduğunu ayrıca modifiye yüzeyin elektroaktif olduğunu göstermektedir (Şekil 4.5A). Modifiye yüzeydeki Gu moleküllerindeki karbon atomlarının serbest radikallere indirgenmesi sonrasında alınan voltamogramda ise indirgenmiş Gu moleküllerinin tıpkı çıplak GC elektrot yüzeyindeki gibi ama daha yüksek pik akımı değerlerinde yani daha elektroaktif olarak HCF(III) moleküllerinin indirgenme ve yükseltgenmesine imkan sağladığı gözlenmiştir (Şekil 4.5B). Alınan bu sonuçlar beklendiği gibi FCN ile yapılan çalışmaları ve elde edilen verileri desteklemiştir. Böylece hem susuz hem de sulu ortamda CV tekniği kullanılarak karşılaştırmalı biçimde yüzey karakterizasyon işlemleri gerçekleştirilmiştir.



Şekil 4.5. A) Çıplak GC, Gu/GC elektrot yüzeyleri için +0,4/0 V potansiyel aralığında, 100 mV s⁻¹ tarama hızında CV tekniği ile alınmış HCF(III) voltamogramları, **B)** Çıplak GC, Gu/GC, rGu/GC elektrot yüzeyleri için +0,4/0 V potansiyel aralığında, 100 mV s⁻¹ tarama hızında CV tekniği ile alınmış HCF(III) voltamogramları

CV ile yapılan sulu ve susuz ortam yüzey karakterizasyon işlemlerine ilave olarak yine elektrokimyasal bir teknik olan EIS tekniği kullanılarak da yüzey karakterizasyonları yapılmış ve CV tekniği kullanılarak alınan sonuçların doğruluğu incelenmiştir. EIS tekniği ile yapılan işlemlerden elde edilen Nyquist eğrilerinin genel

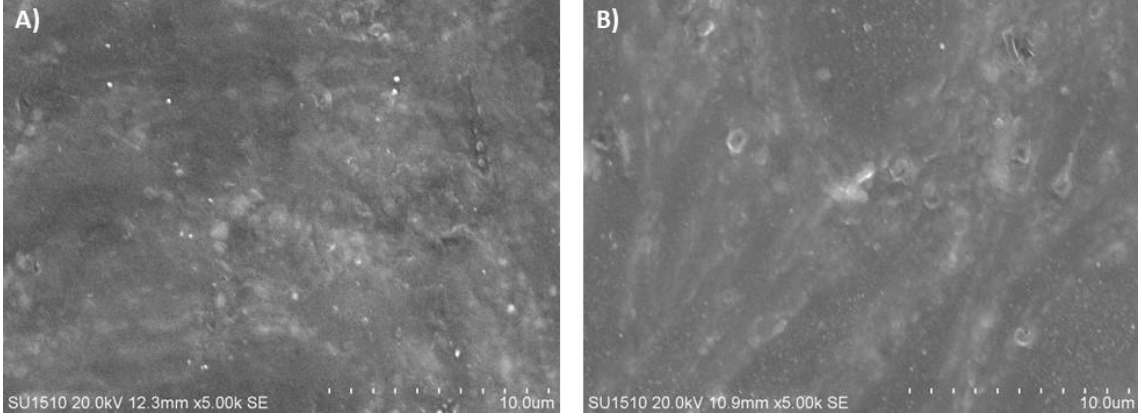
görünüşüne bakılarak yüzeyde bulunan molekülün elektron aktarımına ne derece direnç gösterdiği diğer bir ifade ile elektron aktarımına ne derece izin verdiği yorumlanabilir. Bu amaçla HCF(II) ve HCF(III) çözeltileri 1:1 oranında 1,0 mM olacak şekilde 100 mM KCl destek elektrolit çözeltisi içerisinde karışım olarak hazırlanmıştır. Bu çözelti içerisinde CV tekniğinde olduğu gibi çıplak, Gu/GC ve rGu/GC elektrot yüzeylerinde 0,01 Hz ile 100,000 Hz frekans aralığında ve yaklaşık 10,0 mV kadar potansiyel altında impedans ölçümleri alınmış ve elde edilen Nyquist eğrileri üst üste çakıştırılmıştır (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. A) GC yüzeyine Gu modifikasyonu sonrası EIS kullanılarak alınan HCF(II/III)* Nyquist eğrilerinin çıplak GC yüzeyi için alınan Nyquist eğrisi ile çakıştırılmış görüntüsü, kullanılan eşdeğer devre. 0,01 Hz/ 100,000 Hz frekans aralığında. **B)** GC yüzeyine Gu modifikasyonu ve yüzeyde indirgenme sonrası EIS kullanılarak alınan HCF(II/III)* Nyquist eğrilerinin çıplak GC yüzeyi için alınan Nyquist eğrisi ile çakıştırılmış görüntüsü, kullanılan eşdeğer devre. 0,01 Hz/ 100,000 Hz frekans aralığında.

*HCF(II/III) redoks prob çözeltisi 100 mM KCl çözeltisi içerisinde 1,0 mM olarak hazırlanmıştır.

Şekil 4.6A incelendiğinde Gu/GC elektrot yüzeyinin çıplak GC elektrot yüzeyine göre daha fazla direnç göstererek elektron aktarımına izin vermediği, ancak Gu/GC elektrot yüzeyinin indirgenmesi sonucu elde edilen yüzeyin (rGu/GC) bu direnci kırarak aktif hale geldiği yani elektron aktarımına izin verdiği görülmektedir (Şekil 4.6B). Nyquist eğrilerinde görülen yarım dairenin büyüklüğü yüzeyin elektron aktarımına izin verip vermemesi ile doğrudan ilişkilidir. Öyle ki, burada yarım daire ne kadar büyük ise yüzey elektron aktarımına o derece direnç gösteriyor demektir. Çıplak yüzey, Gu/GC ve rGu/GC elektrot yüzeyi için alınan impedans ölçümlerinin hem ferrosen redoks prob kullanılarak susuz ortamda alınan hem de HCF(III) kullanılarak sulu ortamda alınan yüzey voltamogramları ile uyumlu olduğu ve sonuçların birbirleri ile örtüştüğü görülmektedir.



Şekil 4.7. SEM görüntüleri: A) Çıplak GC, B) rGu/GC elektrot

Şekil 4.7’de yapılan diğer karakterizasyon işlemlerini (CV ve EIS) desteklemek ve doğrulamak amacıyla çıplak GC ve rGu/GC elektrot yüzeylerinin SEM görüntüleri verilmiştir.

4.1.3. Tarama Hızının Etkisi

Voltametrik çalışmalar Nernst eşitliğine uygun olmak kaydıyla üç temel denklem üzerine oturur. Bu denklemler sırasıyla Eşitlik 4.1, 4.2 ve 4.3’te verilen İlkoviç, Randles-Sevcik ve Cottrell eşitlikleridir.

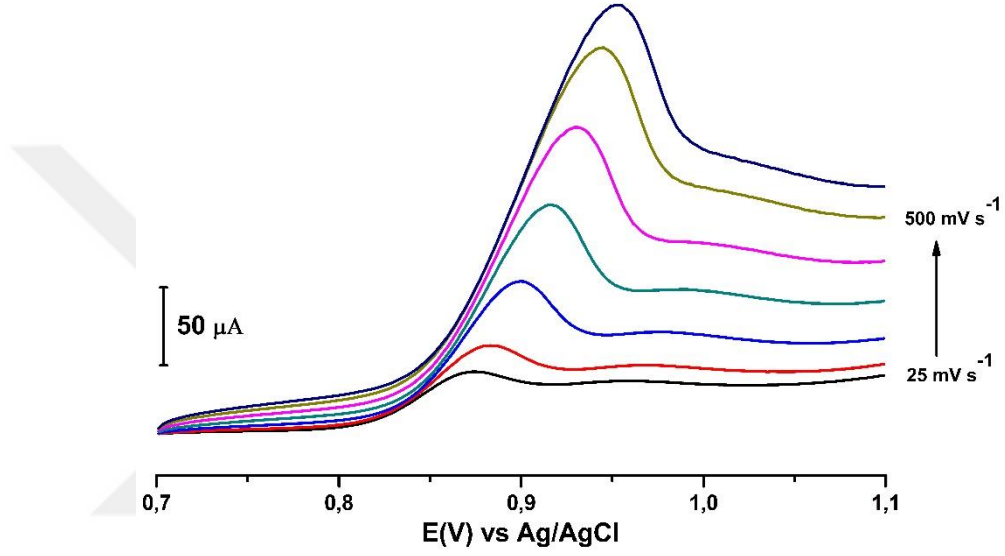
$$I_d = k n F D^{1/2} m_r^{2/3} t^{1/6} c \quad \text{İlkoviç} \quad (4.1)$$

$$I_p = 268.600 n^{3/2} A D^{1/2} C v^{1/2} \quad \text{Randles-Sevcik} \quad (4.2)$$

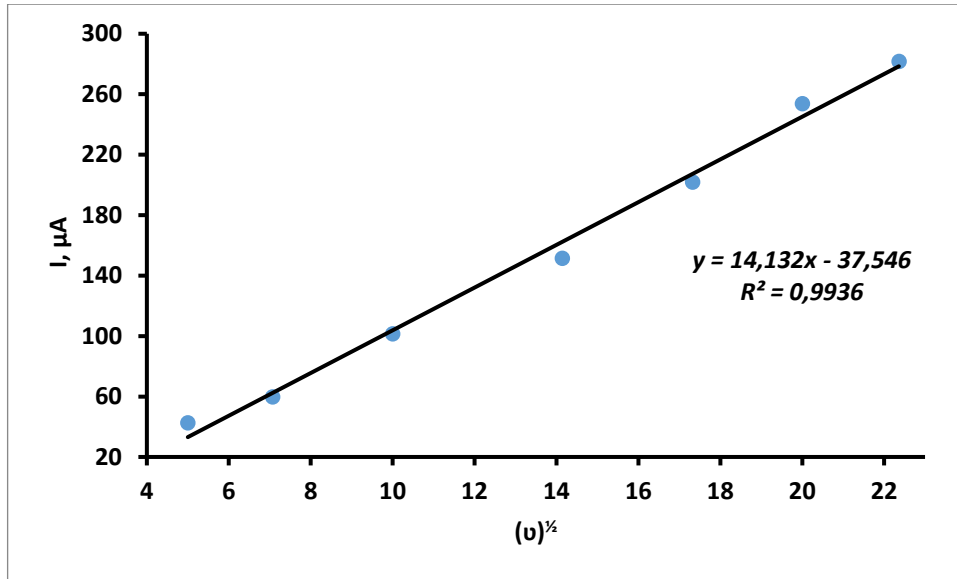
$$I = n F c_j O \sqrt{D_j} \sqrt{\pi x t} \quad \text{Cottrell} \quad (4.3)$$

Burada verilen ilk eşitlik olan İlkoviç eşitliği (4.1) polarografik çalışmalar için kullanılır ve çalışma elektrotu damlayan civa elektrot olmak üzere difüzyon akımı ile konsantrasyon arasındaki doğrusal ilişkiyi gösterir. Randles-Sevcik (4.2) ve Cottrell (4.3) eşitlikleri ise daha çok voltametrik çalışmalarda kullanılırlar ve pik akımlarının hem tarama hızı karekökü hem de konsantrasyonla olan doğrusal ilişkilerini gösterirler. Şekil 4.8’de verilen üst üste çakıştırılmış voltamogramlar, Gu molekülünün çözelti içerisinde GC elektrot yüzeyine potansiyel uygulanması ile bağlanması sırasında olayın difüzyon kontrollü olup olmadığını göstermektedir. Bu amaçla farklı tarama hızlarında (25, 50, 100, 200, 300, 400, 500 mV s⁻¹) modifikasyon aralığı kullanılarak doğrusal

taramalı voltametri (LSV) tekniği ile alınan voltamogramlar, üst üste çakıştırılmak suretiyle karşılaştırılmıştır. Randles-Sevcik eşitliğine göre pik akımları ile tarama hızlarının karekökleri arasında çizilen grafiğin doğrusal olması Gu molekülünün GC elektrot yüzeyine difüzyon kontrollü olarak ulaştığını göstermektedir. Bu CV çalışmaları için beklenen ve istenen bir durumdur. Öyle ki, CV ile yapılan çalışmalarda maddenin elektrot yüzeyine konveksiyon veya göç yoluyla gitmesi istenmeyen bir durumdur ve burada da olay sadece difüzyon kontrollü olarak gerçekleşmektedir.



Şekil 4.8. Modifikasyon olayının difüzyon kontrollü olarak gerçekleşip gerçekleşmediğini anlamak için LSV ile alınan 25, 50, 100, 200, 300, 400 ve 500 mV s^{-1} tarama hızlarındaki voltamogramların çakıştırılmış görüntüleri



Şekil 4.9. 1,0 mM Gu çözeltisi ortamında tarama hızı karekökü-pik akımı ilişkisi

Şekil 4.9'dan doğrusal ilişki elde edildiği anlaşılmaktadır ve aşağıdaki denklem bunu göstermektedir:

$$I_{pa}(\mu A) = -37.546 + 14.132 v^{\frac{1}{2}} ; R^2 = 0.9936 \quad (4.4)$$

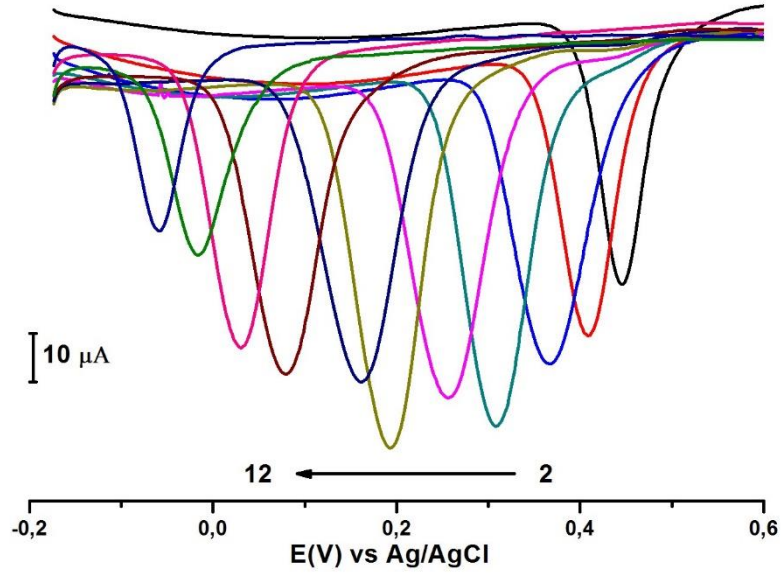
4.1.4. ACOP'un rGu/GC Elektrot Yüzeyinde Analitik Uygulamaları

Bu tür kantitatif çalışmalar için voltametriye DPV sık kullanılan teknikler arasındadır. Gu moleküllerinin GC elektrotunun yüzeyindeki elektrokimyasal davranışlarını belirlemeye yönelik çalışmaların ardından modifiye edilmiş ve yüzeyde indirgenme işlemi gerçekleştirilmiş elektrotlar sensör olarak kullanılmaktadır. Elde edilen rGu/GC sensör elektrot, ACOP'un tayini için farklı destek elektrolitler ortamında DPV tekniği ile kullanılmıştır.

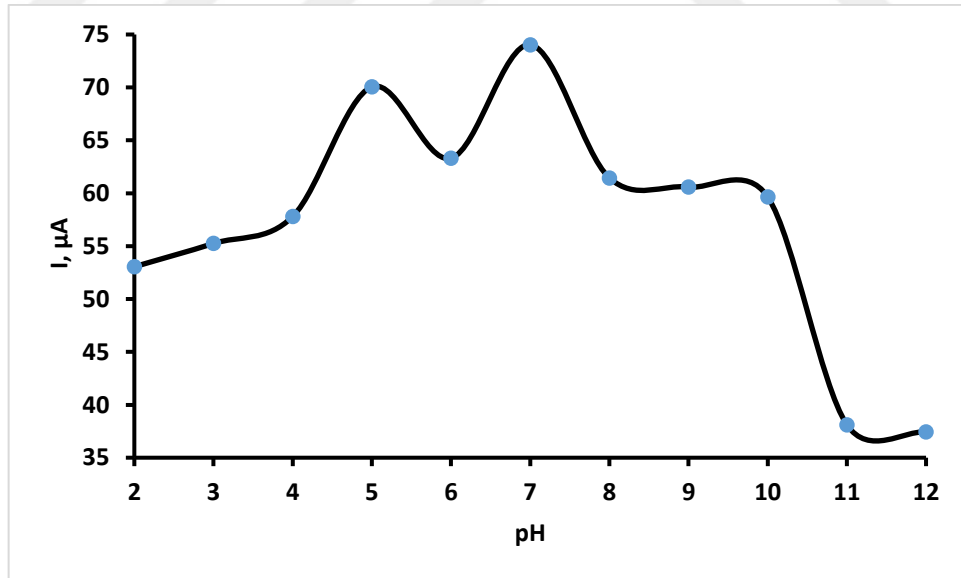
4.1.4.1. BR Tampon Çözeltisinin Destek Elektrolit Olarak Kullanılması

BR tampon çözeltisi ile pH 2,0–12,0 aralığında pH çalışması yapılmıştır. Farklı pH değerlerinde BR tampon çözeltilerinde hazırlanan 1,0 mM ACOP çözeltilerinin pH 2,0–12,0'de rGu/GC elektrot yüzeyinde DPV tekniği kullanılarak alınan

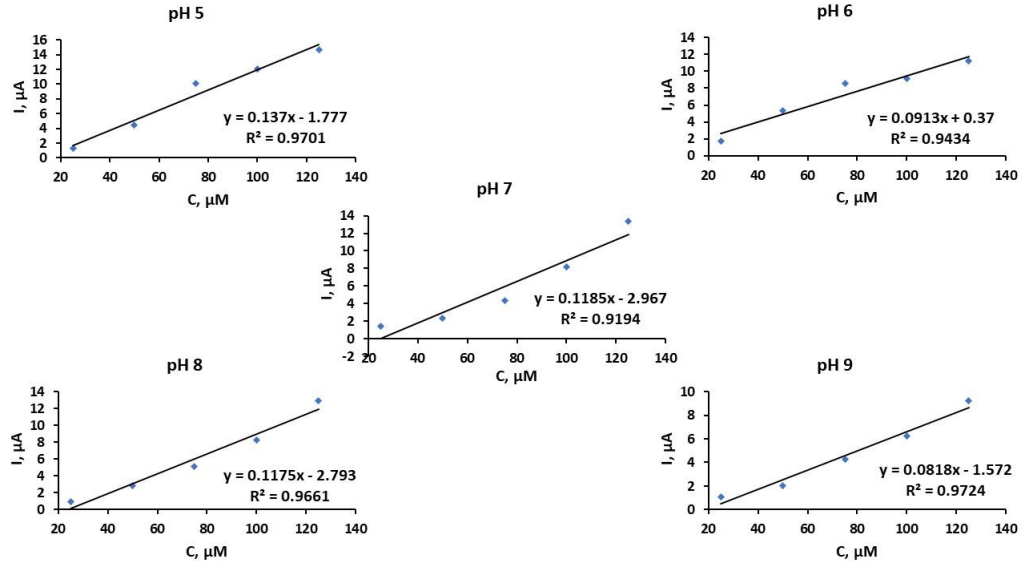
voltamogramları ve bu voltamogramlardan okunan pik akımlarına karşı çizilen pH grafiği Şekil 4.10 ve 4.11’de verilmiştir.



Şekil 4.10. rGu/GC elektrot yüzeyinde, farklı pH’larda 1,0 mM ACOP çözeltileri (BR pH 2,0-12,0) için -0,2/+0,6 V potansiyel aralığında alınan DPV voltamogramları



Şekil 4.11. Farklı pH’larda alınan voltamogramlardan okunan pik akımı değerlerinin pH değerlerine karşı grafiği

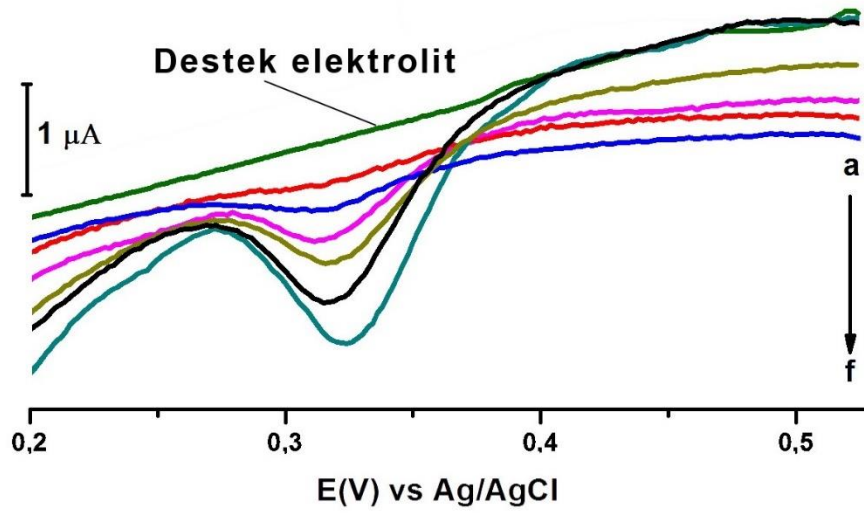


Şekil 4.12. Farklı pH'larda farklı ACOP konsantrasyonları (25, 50, 75, 100, 125 μM) için alınan voltamogramlardan elde edilen kalibrasyon grafikleri

Şekil 4.12, farklı pH değerlerinde farklı konsantrasyonlarda ACOP çözeltileri kullanılarak DPV tekniği ile yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen kalibrasyon grafiklerini göstermektedir. Burada çizilen grafikler incelendiğinde korelasyon katsayısı en iyi ve pik akımı en yüksek olan pH 5,0 BR tampon çözeltisinin kullanılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

4.1.4.2. DPV Tekniği ile rGu/GC Elektrot Yüzeyinde Farklı Konsantrasyonlarda ACOP Çözeltileri Kullanılarak Kalibrasyon Grafiğinin Oluşturulması

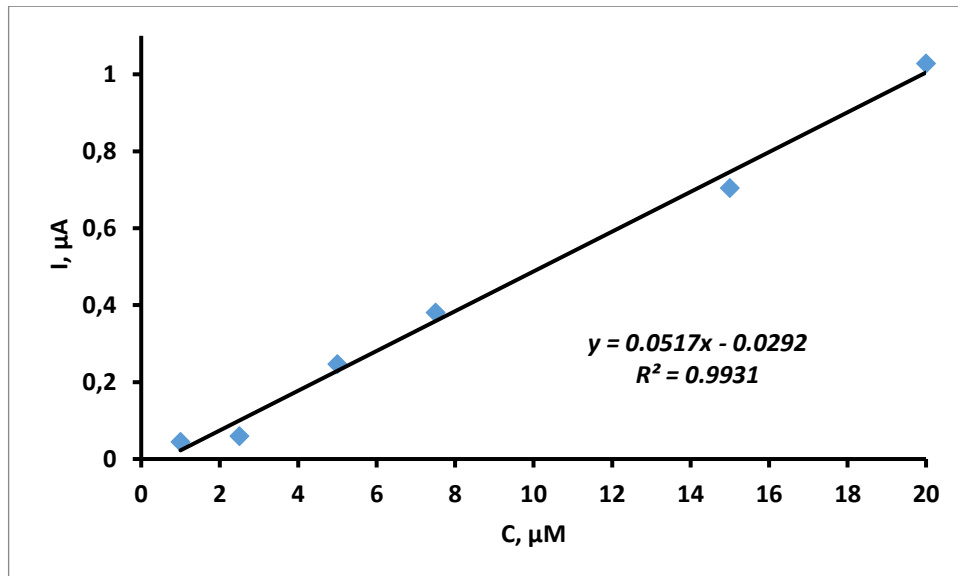
Optimum pH belirlendikten sonra rGu/GC elektrot kullanılarak ACOP için konsantrasyon çalışması yapılmıştır. pH 5,0'de BR tampon çözeltisi içerisinde 1,0 mM ACOP çözeltisi hazırlanmıştır. Hazırlanan stok çözeltiden seyreltme yoluyla 20, 15, 7,5, 5, 2,5 ve 1 μM olmak üzere farklı konsantrasyonlarda çözeltiler hazırlanmıştır.



Şekil 4.13. rGu/GC elektrot yüzeyinde BR pH 5,0 içerisinde farklı konsantrasyonlarda hazırlanan ACOP için alınan DPV voltamogramları. a) 1, b) 2,5, c) 5, d) 7,5, e) 15, f) 20 μM . DPV değişkenleri: frekans 25 Hz, adım gerilimi 1 mV, adım potansiyeli 50 mV

Şekil 4.13 incelendiğinde, DPV tekniği kullanılarak +0,2/+0,55 V potansiyel aralığında rGu/GC elektrot yüzeyinde ACOP çözeltilerinin 1 μM konsantrasyona kadar ölçümleri alındı,

Elde edilen DPV voltamogramlarından değişen konsantrasyonlara karşı ölçülen pik akımı değerleri kullanılarak kalibrasyon grafiği çizilmiştir. Şekil 4.14'te verilen kalibrasyon grafiği 1-20 μM konsantrasyon aralığında çizilmiştir.



Şekil 4.14. Konsantrasyona karşılık pik akımı değerleriyle çizilen kalibrasyon grafiği

Şekil 4.14'ten derişime karşı pik akım değerleri kullanılarak çizilen kalibrasyon grafiğine göre elde edilen doğru denkleminin eşitliği aşağıdaki gibidir.

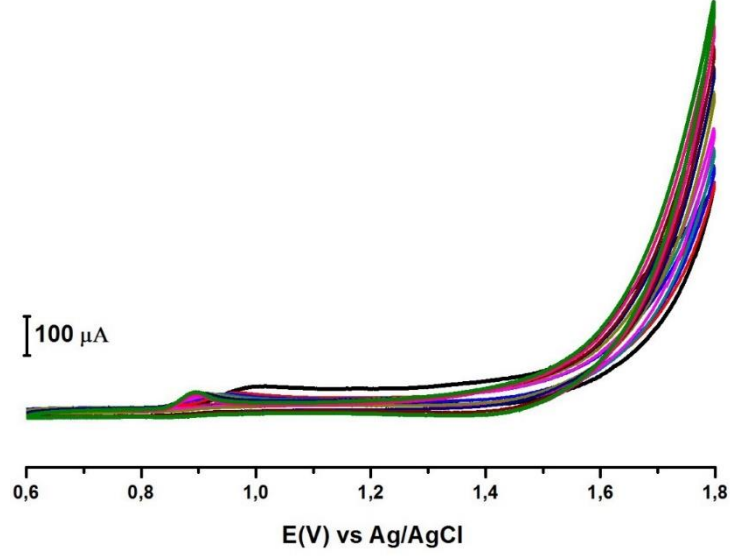
$$I_{pa}(\mu A) = 0.0517 \mu M \times [ACOP] - 0.0292 ; R^2 = 0.9931 \quad (4.5)$$

Denklem 4.5'e göre ACOP konsantrasyonu (mM); I_p , DPV pik akımı (μA); R korelasyon katsayısı. Elde edilen kalibrasyon grafiği yardımıyla gözlenebilirlik sınırı $LOD = 3,3 (SD/eğim)$ ve en düşük tayin sınırı $LOQ = 10 (SD/eğim)$ formülleri kullanılarak hesaplanmıştır. Hesaplamalara göre LOD değeri $1.5 \mu M$ ve LOQ değeri $4.5 \mu M$ 'dir.

4.1.5. Gu'nun PGE Yüzeyine Modifikasyonu

PGE kullanılan deneylerde 0,7 2B kalem ucu aynı çözelti seviyesinde $0,5 \text{ cm}$ 'lik çözeltiye daldırılmış ve her deneyde yeni bir uç daldırılarak kullanılmıştır. Şekil 4.15'te Gu'nun $0,1 \text{ M H}_2\text{SO}_4$ çözeltisinde $1,0 \text{ mM}$ çözeltisi kullanılarak $+0,6/+1,8 \text{ V}$ potansiyel aralığında 100 mV s^{-1} tarama hızında ve 10 döngülü olarak PGE yüzeyinde CV tekniği ile yapılan elektrokimyasal modifikasyonuna ait voltamogram verilmiştir.

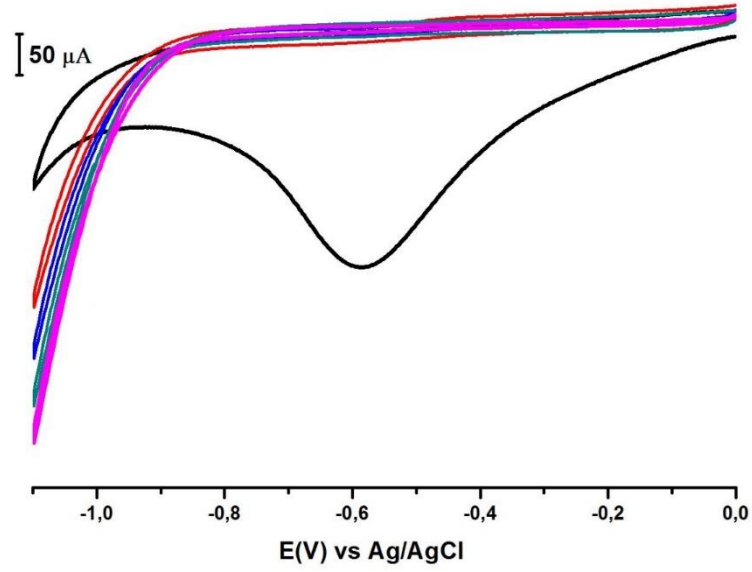
Gu molekülünde $-\text{NH}_2$ grubunda bulunan protonun ayrılmasıyla azot üzerinden PGE yüzeyine C-N-C kovalent bağı ile amin oksidasyon metodu ile modifikasyon gerçekteşmiştir.



Şekil 4.15. 0,1 M H_2SO_4 çözeltisinde 1,0 mM Gu'nun PGE yüzeyine +0,6/+1,8 V potansiyel aralığında, 100 mV s^{-1} tarama hızında, 10 döngülü CV modifikasyon voltamogramı

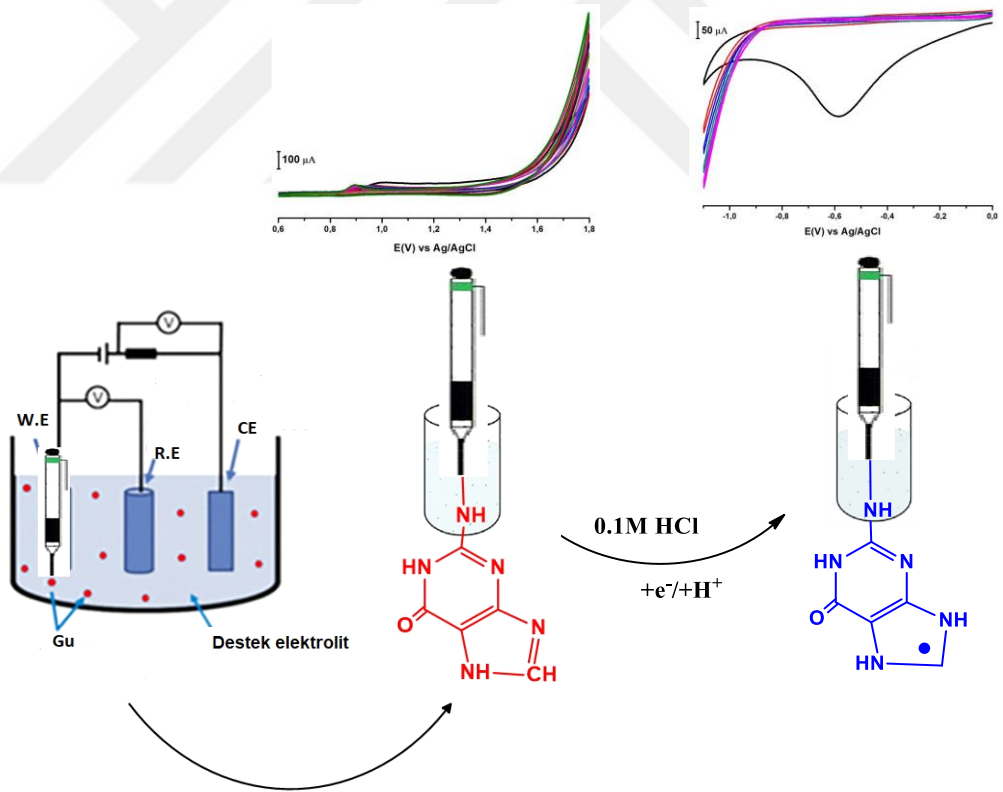
Anodik taramada molekülün yükseltgenmesinden sonra potansiyel taramasına katodik taramada devam edildiğinde çalışılan potansiyel aralığında hiçbir indirgenme basamağına rastlanmamaktadır. Bu da Gu molekülünün PGE yüzeyinde yükseltgenmesinin tam olarak tersinmez olduğunun göstergesidir. Ancak, anodik pike rastlanmaması mutlaka elektron aktarım basamağının tersinmez olduğunu göstermez. Çünkü elektron aktarım basamağını takip eden hızlı bir kimyasal reaksiyon gerçekleşirse, anodik pik gözlenemeyebilir.

Modifikasyon gerçekleştirildikten sonra PGE yüzeyinde indirgenme yapılmıştır. Bu amaçla, 0,1 M HCl çözeltisi ortamında 0/-1,1 V potansiyel aralığında, 100 mV s^{-1} tarama hızında 5 döngülü olarak CV voltamogramı alınmış ve bu sayede PGE yüzeyinde bulunan Gu indirgenmiştir (Şekil 4.16). Sonuçta bir karbon radikali oluşmuş ve yüzey tekrar elektroaktif hale getirilmiştir.

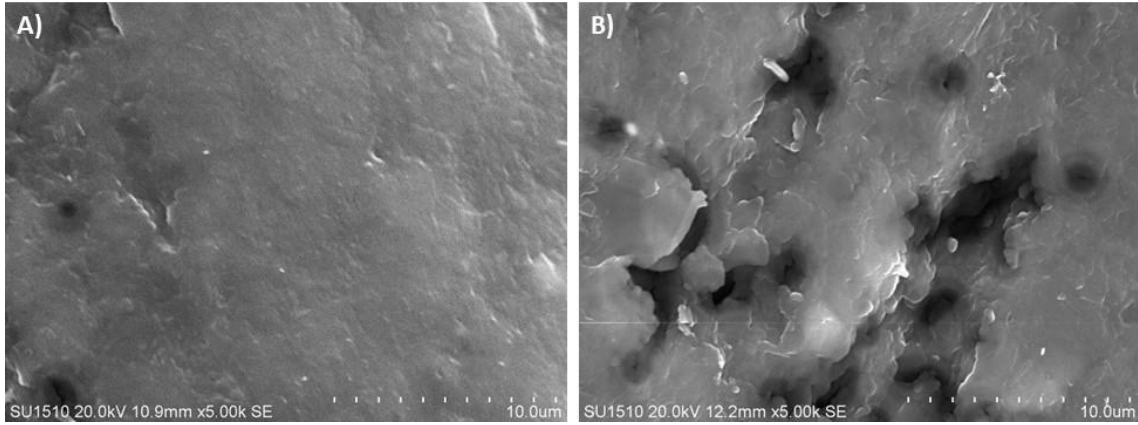


Şekil 4.16. PGE yüzeyine modifiye edilmiş Gu'nun 0,1 M HCl çözeltisinde, 0/-1,1 V potansiyel aralığında, 100 mV s^{-1} tarama hızında, 5 döngülü indirgenmesine ait CV voltamogramı

Şekil 4.17'de indirgenmeye ait EC mekanizması verilmiştir.



Şekil 4.17. PGE yüzeyine Gu modifikasyonu ve HCl ortamında indirgenmesi

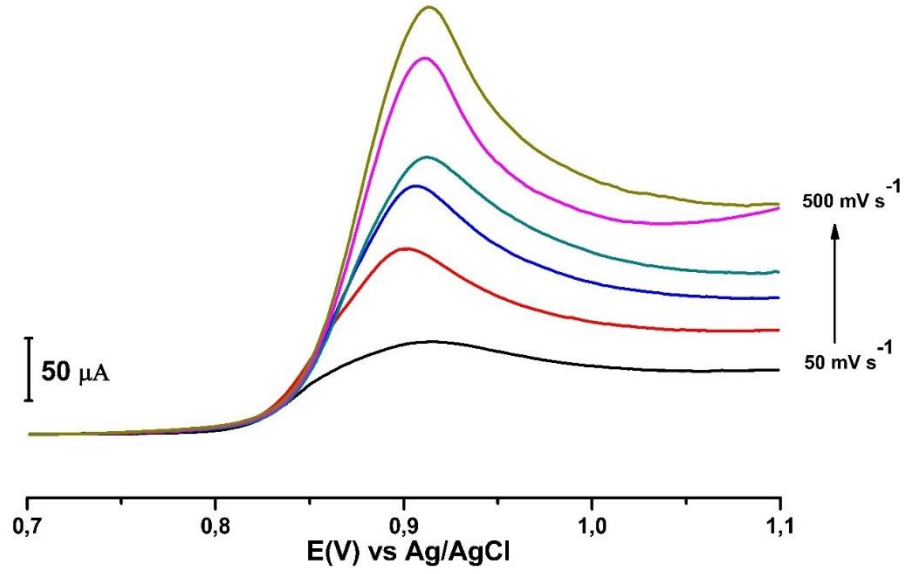


Şekil 4.18. SEM görüntüleri: A) Çıplak PGE, B) rGu/PGE

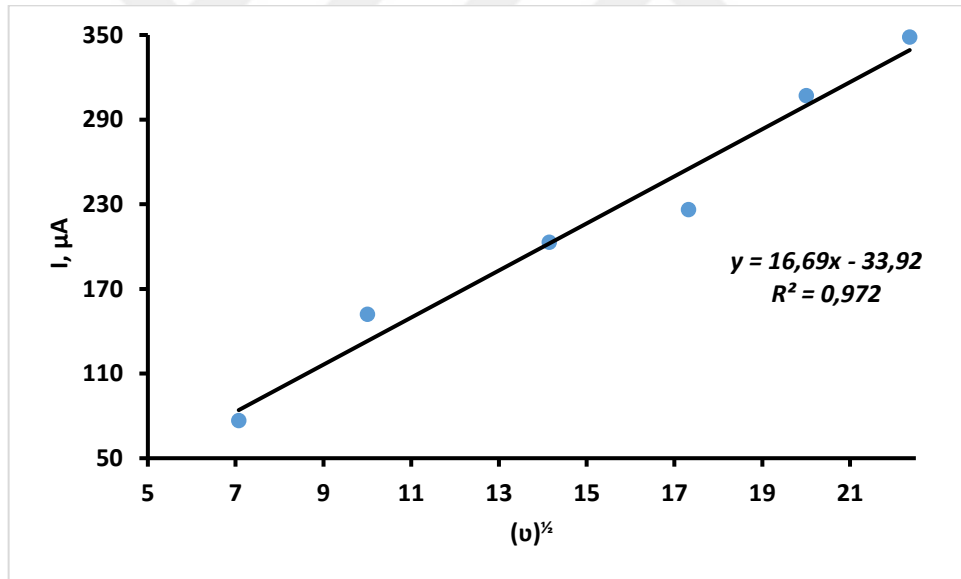
Şekil 4.18’de yapılan diğer karakterizasyon işlemlerini (CV ve EIS) desteklemek ve doğrulamak amacıyla çıplak PGE ve rGu/PGE yüzeylerinin SEM görüntüleri verilmiştir.

4.1.6. Tarama Hızının Etkisi

Şekil 4.19’da verilen üst üste çakıştırılmış voltamogramlar, Gu molekülünün çözelti içerisinde PGE yüzeyine potansiyel uygulanması ile bağlanması sırasında olayın difüzyon kontrollü olup olmadığını göstermektedir. Bu amaçla farklı tarama hızlarında (50, 100, 200, 300, 400, 500 mV s^{-1}) modifikasyon aralığı kullanılarak doğrusal taramalı voltametri (LSV) tekniği ile alınan voltamogramlar, üst üste çakıştırılmak suretiyle karşılaştırılmıştır. Randles-Sevcik eşitliğine göre pik akımları ile tarama hızlarının karekökleri arasında çizilen grafiğin doğrusal olması Gu molekülünün PGE yüzeyine difüzyon kontrollü olarak ulaştığını göstermektedir.



Şekil 4.19. Modifikasyon olayının difüzyon kontrollü olarak gerçekleşip gerçekleşmediğini anlamak için LSV ile alınan 50, 100, 200, 300, 400 ve 500 mV s^{-1} tarama hızlarındaki voltamogramların karşılaştırılmış görüntüleri



Şekil 4.20. 1,0 mM Gu çözeltisi ortamında tarama hızı karekökü-pik akımı ilişkisi

Şekil 4.20'den doğrusal ilişki elde edildiği anlaşılmaktadır ve aşağıdaki denklemde bunu göstermektedir:

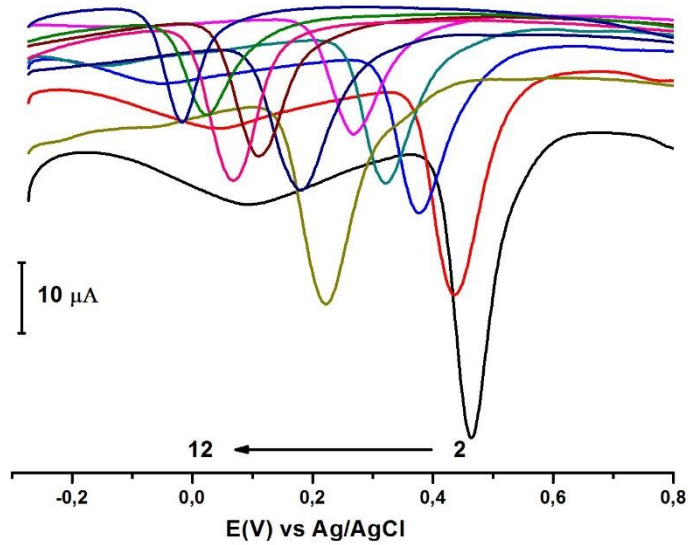
$$I_{pa}(\mu\text{A}) = -33,92 + 16,69 v^{1/2} ; R^2 = 0.972 \quad (4.6)$$

4.1.7. ACOP'un rGu/PGE Elektrot Yüzeyinde Analitik Uygulamaları

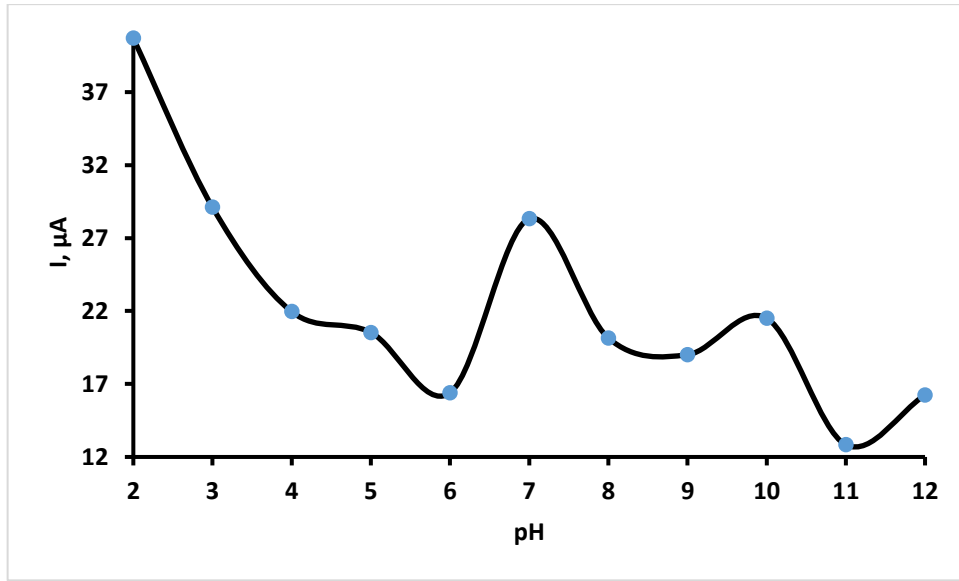
Gu moleküllerinin PGE yüzeyindeki elektrokimyasal davranışlarını belirlemeye yönelik çalışmaların ardından modifiye edilmiş ve yüzeyde indirgenme işlemi gerçekleştirilmiş elektrotlar sensör olarak kullanılmaktadır. Elde edilen rGu/PGE sensör elektrot, ACOP'un tayini için farklı destek elektrolitler ortamında DPV tekniği ile kullanılmıştır.

4.1.7.1. BR Tampon Çözeltisinin Destek Elektrolit Olarak Kullanılması

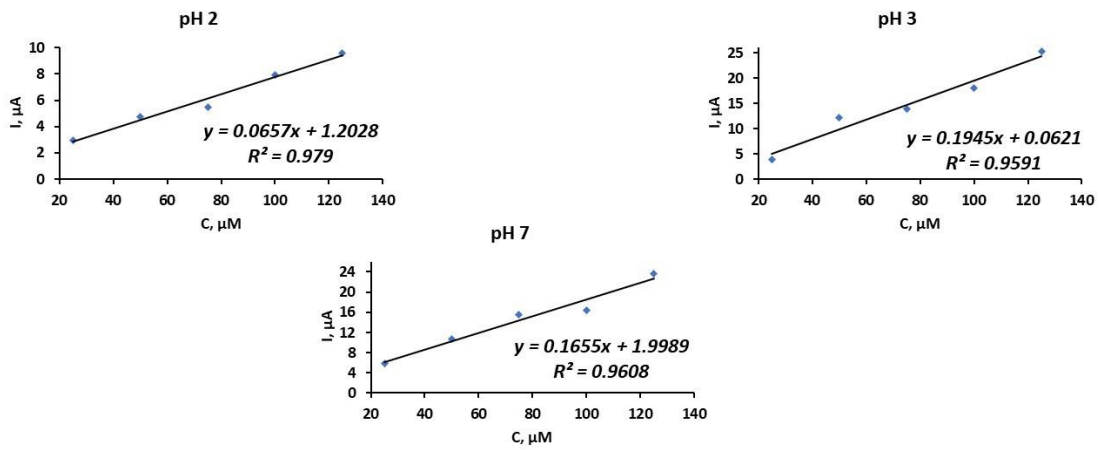
BR tampon çözeltisi ile pH 2,0–12,0 aralığında pH çalışması yapılmıştır. Farklı pH değerlerinde BR tampon çözeltilerinde hazırlanan 1,0 mM ACOP çözeltilerinin pH 2,0–12,0'de rGu/PGE yüzeyinde DPV tekniği kullanılarak alınan voltamogramları ve bu voltamogramlardan okunan pik akımlarına karşı çizilen pH grafiği Şekil 4.21 ve 4.22'de verilmiştir.



Şekil 4.21. rGu/PGE elektrot yüzeyinde, farklı pH'larda 1,0 mM ACOP çözeltileri (BR pH 2,0-12,0) için -0,3/+0,8 V potansiyel aralığında alınan DPV voltamogramları



Şekil 4.22. Farklı pH'larda alınan voltamogramlardan okunan pik akımı değerlerinin pH değerlerine karşı grafiği

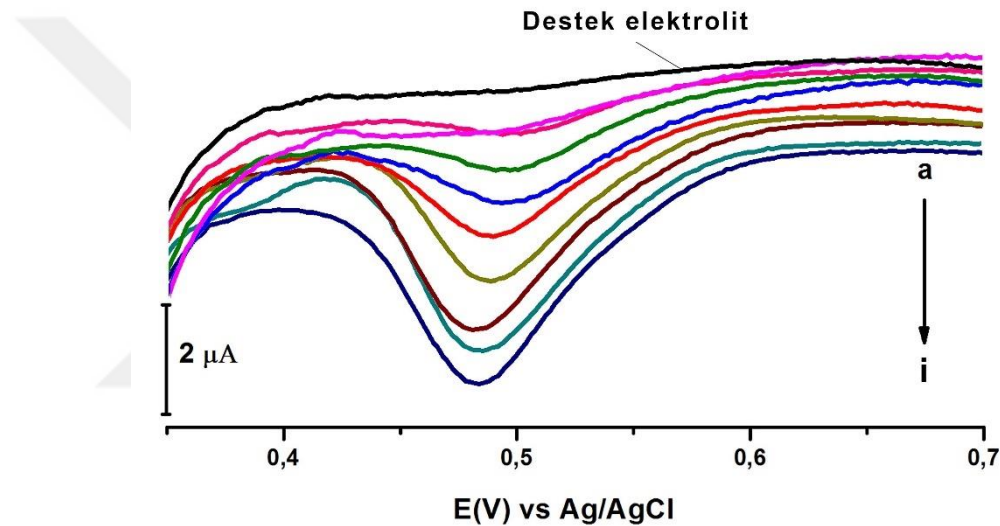


Şekil 4.23. Farklı pH'larda farklı ACOP konsantrasyonları (25, 50, 75, 100, 125 µM) için alınan voltamogramlardan elde edilen kalibrasyon grafikleri

Şekil 4.23, farklı pH değerlerinde farklı konsantrasyonlarda ACOP çözeltileri kullanılarak DPV tekniği ile yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen kalibrasyon grafiklerini göstermektedir. Burada çizilen grafikler incelendiğinde korelasyon katsayısı en iyi ve pik akımı en yüksek olan pH 2,0 BR tampon çözeltisinin kullanılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

4.1.7.2. DPV Tekniği ile rGu/PGE Elektrot Yüzeyinde Farklı Konsantrasyonlarda ACOP Çözeltileri Kullanılarak Kalibrasyon Grafiğinin Oluşturulması

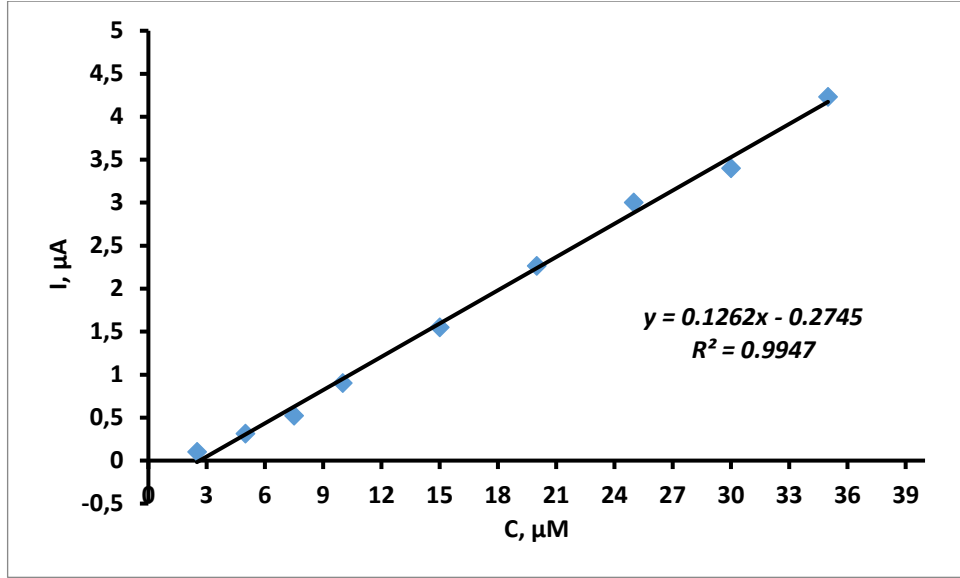
Optimum pH belirlendikten sonra rGu/PGE elektrot kullanılarak ACOP için konsantrasyon çalışması yapılmıştır. pH 2,0'de BR tampon çözeltileri içerisinde 1,0 mM ACOP çözeltileri hazırlanmıştır. Hazırlanan stok çözeltilerden seyreltme yoluyla 35, 30, 25, 20, 15, 10, 7,5, 5 ve 2,5 μ M olmak üzere farklı konsantrasyonlarda çözeltiler hazırlanmıştır.



Şekil 4.24. rGu/ PGE elektrot yüzeyinde BR pH 2,0 içerisinde farklı konsantrasyonlarda hazırlanan ACOP için alınan DPV voltamogramları. a) 2,5, b) 5, c) 7,5, d) 10, e) 15, f) 20, g) 25, h) 30, i) 35 μ M. DPV değişkenleri: frekans 25 Hz, adım gerilimi 1 mV, adım potansiyeli 50 mV.

Şekil 4.24 incelendiğinde, DPV tekniği kullanılarak +0,35/+0,7 V potansiyel aralığında rGu/PGE elektrot yüzeyinde ACOP çözeltilerinin 2,5 μ M konsantrasyona kadar tayin edilebileceği görölmektedir.

Elde edilen DPV voltamogramlarından değişen konsantrasyonlara karşı ölçölen pik akımı değerleri kullanılarak kalibrasyon grafiği çizilmiştir. Şekil 4.25'te verilen kalibrasyon grafiği 2,5-35 μ M konsantrasyon aralığındadır.



Şekil 4.25. Konsantrasyona karşılık pik akımı değerleriyle çizilen kalibrasyon grafiği

Şekil 4.25'ten derişime karşı pik akım değerleri kullanılarak çizilen kalibrasyon grafiğine göre elde edilen doğru denkleminin eşitliği aşağıdaki gibidir.

$$I_{pa}(\mu A) = 0,1262 \mu M \times [ACOP] - 0.2745 ; R^2 = 0.9947 \quad (4.7)$$

Denklem 4.7'e göre ACOP konsantrasyonu (mM); I_p, DPV pik akımı (µA); R korelasyon katsayısı. Elde edilen kalibrasyon grafiği yardımıyla gözlenebilirlik sınırı LOD = 3,3 (SD/eğim) ve en düşük tayin sınırı LOQ = 10 (SD/eğim) formülleri kullanılarak hesaplanmıştır. Hesaplamalara göre LOD değeri 1.6 µM ve LOQ değeri 4.9 µM'dır.

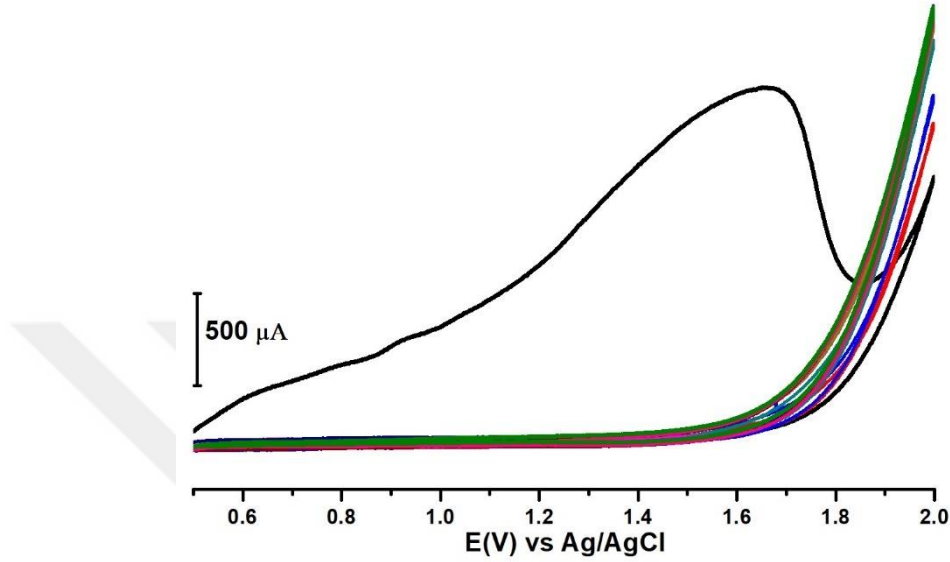
4.2. Txa Modifiye GC Elektrot Kullanılarak ACOP Tayini

4.2.1. Txa'nın GC Elektrot Yüzeyine Modifikasyonu

Txa (trans-4-(aminometil)sikloheksankarboksilik asit), amino asit lizinin sentetik bir analogudur. C₈H₁₅NO₂ formülüne sahip organik bileşiktir.

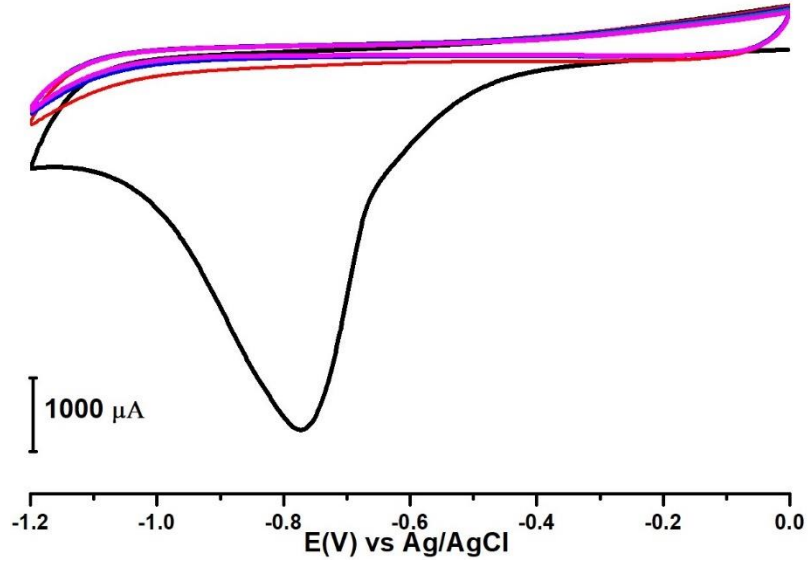
Şekil 4.26'da Txa'nın 0,1 M H₂SO₄ çözeltisinde 1,0 mM çözeltisi kullanılarak +0,5/+2,0 V potansiyel aralığında 100 mV s⁻¹ tarama hızında ve 10 döngülü olarak GC elektrot yüzeyinde CV tekniği ile yapılan elektrokimyasal modifikasyonuna ait voltamogram verilmiştir.

Txa molekülünde $-NH_2$ grubunda bulunan protonun ayrılmasıyla azot üzerinden GC elektrot yüzeyine C-N-C kovalent bağı ile amin oksidasyon metodu ile modifikasyon gerçekleştirilmiştir. GC elektrot yüzeyine Txa molekülü ilk döngüden itibaren büyük oranda modifiye olmuştur.



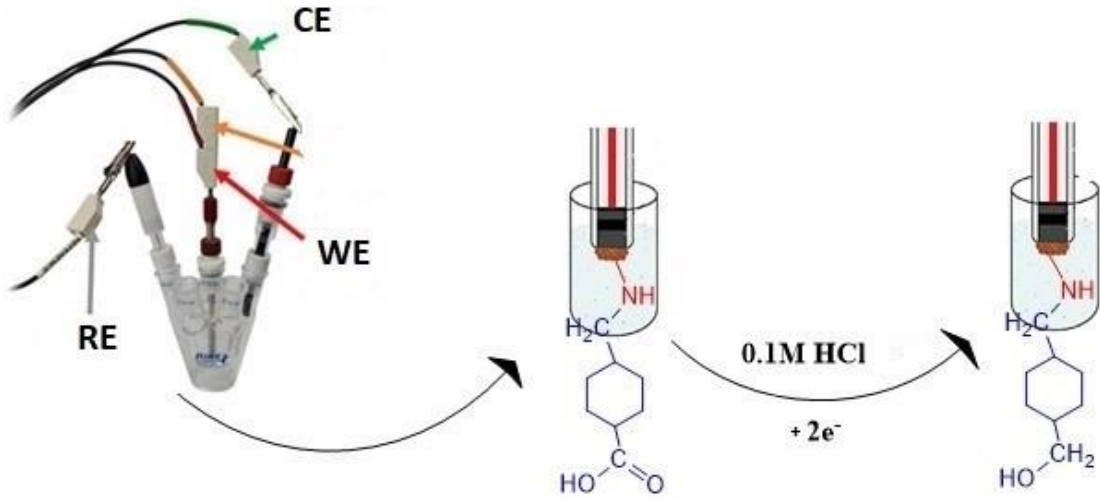
Şekil 4.26. 0,1 M H_2SO_4 çözeltisinde 1,0 mM Txa'nın GC elektrot yüzeyine +0,5/+2,0 V potansiyel aralığında, 100 mV s^{-1} tarama hızında, 10 döngülü CV modifikasyon voltamogramı

Modifikasyon gerçekleştirildikten sonra GC elektrot yüzeyinde indirgenme yapılmıştır. Bu amaçla, 0,1 M HCl çözeltisi ortamında 0/-1,2 V potansiyel aralığında, 100 mV s^{-1} tarama hızında 5 döngülü olarak CV voltamogramı alınmış ve bu sayede GC elektrot yüzeyinde bulunan Txa indirgenmiştir (Şekil 4.27). Sonuçta bir karbon radikali oluşmuş ve yüzey tekrar elektroaktif hale getirilmiştir.



Şekil 4.27. GC elektrot yüzeyine modifiye edilmiş Txa'nın 0,1 M HCl çözeltisinde, 0/-1,2 V potansiyel aralığında, 100 mV s^{-1} tarama hızında, 5 döngülü indirgenmesine ait CV voltamogramı

Şekil 4.28'de indirgenmeye ait EC mekanizması verilmiştir.



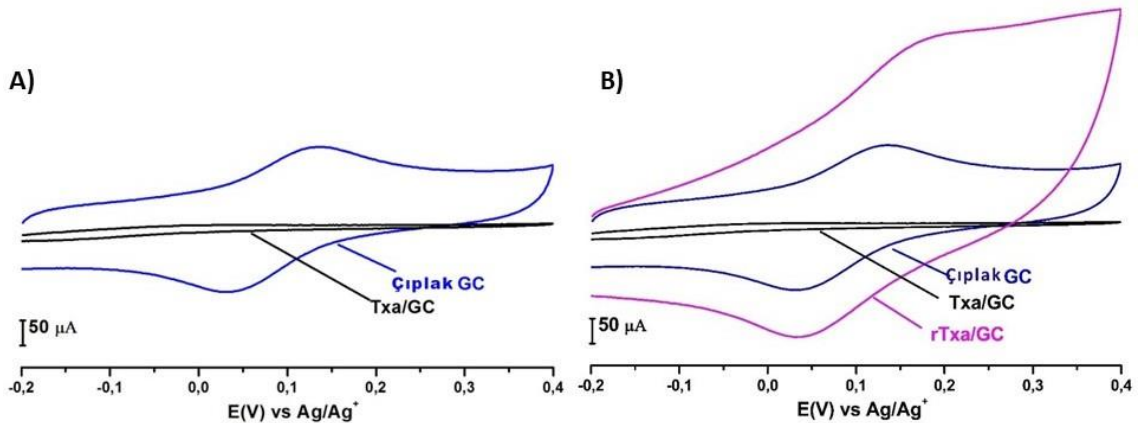
Şekil 4.28. GC elektrot yüzeyine Txa modifikasyonu ve HCl ortamında indirgenmesi

4.2.2. Yüzey Karakterizasyon Çalışmaları

Yüzey karakterizasyon işlemlerinde, CV tekniği ile sulu ortamda HCF(III) redoks prob ve susuz ortamda FCN redoks prob çözeltileri kullanılmıştır. Bu sayede hem anodik tarama ile hem de katodik tarama ile CV tekniği kullanılarak Txa'nın GC elektrot yüzeyine modifiye olup olmadığı test edilmiştir. Ardından elektrot yüzeyinde indirgenme olayı gerçekleştirildikten sonra yüzeyin elektroaktif olduğu da yine susuz ve

sulu ortamlarda redoks proplar kullanılarak alınan voltamogramlar sayesinde belirlenmiştir.

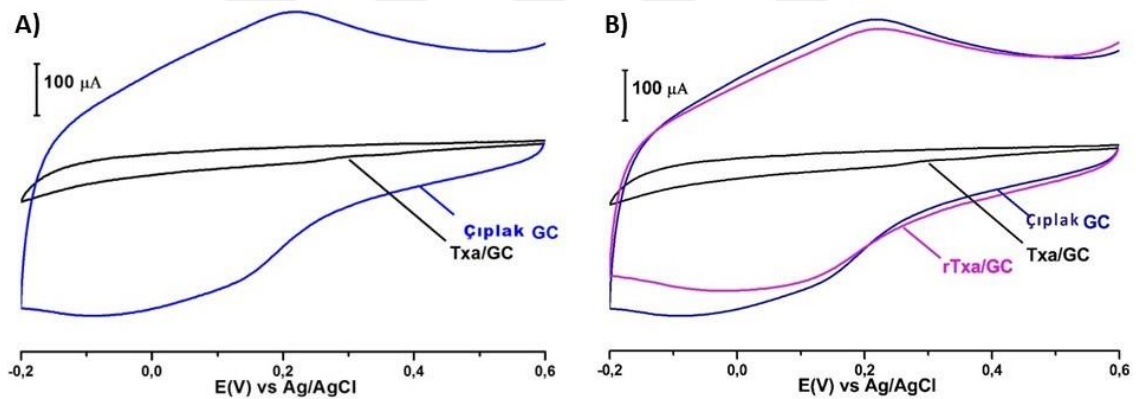
CV teknikleri kullanılarak yapılan karakterizasyon çalışmaları ilk olarak susuz ortamda gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla $-0,2/+0,4$ V potansiyel aralığında, 100 mV s^{-1} tarama hızında tek döngülü olarak voltamogramlar alınmıştır. Şekil 4.29'daki karşılaştırılmış voltamogramlar incelendiğinde, çıplak GC elektrot yüzeyindeki FCN çözeltisindeki Fe^{2+} iyonları Fe^{3+} iyonlarına yükseltgenmiş ve ardından Fe^{3+} iyonları Fe^{2+} iyonlarına indirgenmiştir. 10 döngülü olarak yapılan Txa modifikasyonu gerçekleştirildikten sonra GC elektrotunun yüzeyinde FCN moleküllerinin yükseltgenme veya indirgenmesine ait bir pik görülmemiştir ki bu durum elektrot yüzeyinin Txa ile modifiye olduğunu ayrıca modifiye yüzeyin elektroaktif olduğunu göstermektedir (Şekil 4.29A). Modifiye yüzeydeki Txa moleküllerindeki karbon atomlarının serbest radikallere indirgenmesi sonrasında alınan voltamogramda ise indirgenmiş Txa moleküllerinin tıpkı çıplak GC elektrot yüzeyindeki gibi ama daha yüksek pik akımı değerlerinde yani daha elektroaktif olarak FCN moleküllerinin yükseltgenme ve indirgenmesine imkân sağladığı gözlenmiştir (Şekil 4.29B).



Şekil 4.29. A) Çıplak GC, Txa/GC elektrot yüzeyleri için $-0,2/+0,4$ V potansiyel aralığında, 100 mV s^{-1} tarama hızında CV tekniği ile alınmış FCN voltamogramları, B) Çıplak GC, Txa/GC, rTxa/GC elektrot yüzeyleri için $-0,2/+0,4$ V potansiyel aralığında, 100 mV s^{-1} tarama hızında CV tekniği ile alınmış FCN voltamogramları

Susuz ortamdaki karakterizasyon çalışmalarını desteklemek için sulu ortamda da katodik taramalar yapılarak çalışmalar yapılmıştır. Bunun için $0,1 \text{ M H}_2\text{SO}_4$ çözeltisi içinde $1,0 \text{ mM HCF(III)}$ çözeltileri hazırlanmış ve $+0,6/-0,2$ V potansiyel aralığında, 100 mV s^{-1} tarama hızında tek döngülü voltamogramlar alınmıştır. Şekil 4.30'daki karşılaştırılmış voltamogramlar incelendiğinde, çıplak GC elektrot yüzeyindeki HCF(III)

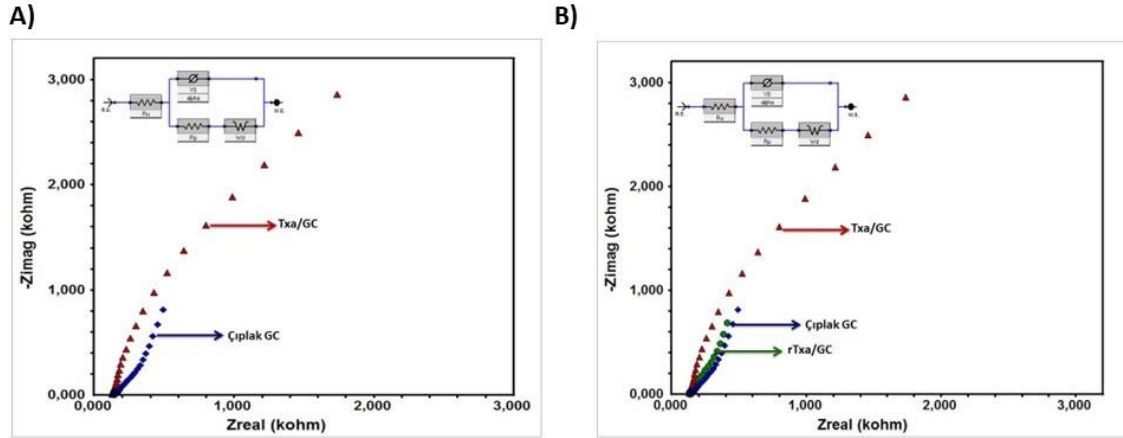
çözeltisindeki Fe^{3+} iyonları Fe^{2+} iyonlarına indirgenmiş ve ardından Fe^{2+} iyonları Fe^{3+} iyonlarına yükseltgenmiştir. 10 döngülü olarak yapılan Txa modifikasyonu gerçekleştirildikten sonra GC elektrotunun yüzeyinde HCF(III) iyonlarının indirgenmesi veya yükseltgenmesine ait bir pik görülmemiştir (Şekil 4.30A). Bu durum elektrot yüzeyinin Txa ile modifiye olduğunu ayrıca modifiye yüzeyin elektroaktif olduğunu göstermektedir. Modifiye yüzeydeki Txa moleküllerindeki karbon atomlarının serbest radikallere indirgenmesi sonrasında alınan voltamogramda ise indirgenmiş Txa moleküllerinin tıpkı çıplak GC elektrot yüzeyindeki gibi ama daha yüksek pik akımı değerlerinde yani daha elektroaktif olarak HCF(III) moleküllerinin indirgenme ve yükseltgenmesine imkan sağladığı gözlenmiştir (Şekil 4.30B). Alınan bu sonuçlar beklendiği gibi FCN ile yapılan çalışmaları ve elde edilen verileri desteklemiştir. Böylece hem susuz hem de sulu ortamda CV tekniği kullanılarak karşılaştırmalı biçimde yüzey karakterizasyon işlemleri gerçekleştirilmiştir.



Şekil 4.30. A) Çıplak GC, Txa/GC elektrot yüzeyleri için +0,6/-0,2 V potansiyel aralığında, 100 mV s^{-1} tarama hızında CV tekniği ile alınmış HCF(III) voltamogramları, **B)** Çıplak GC, Txa/GC, rTxa/GC elektrot yüzeyleri için +0,6/-0,2 V potansiyel aralığında, 100 mV s^{-1} tarama hızında CV tekniği ile alınmış HCF(III) voltamogramları

CV ile yapılan sulu ve susuz ortam yüzey karakterizasyon işlemlerine ilave olarak yine elektrokimyasal bir teknik olan EIS tekniği kullanılarak da yüzey karakterizasyonları yapılmış ve CV tekniği kullanılarak alınan sonuçların doğruluğu incelenmiştir. EIS tekniği ile yapılan işlemlerden elde edilen Nyquist eğrilerinin genel görünüşüne bakılarak yüzeyde bulunan molekülün elektron aktarımına ne derece direnç gösterdiği diğer bir ifade ile elektron aktarımına ne derece izin verdiği yorumlanabilir. Bu amaçla HCF(II) ve HCF(III) çözeltileri 1:1 oranında 1,0 mM olacak şekilde 100 mM

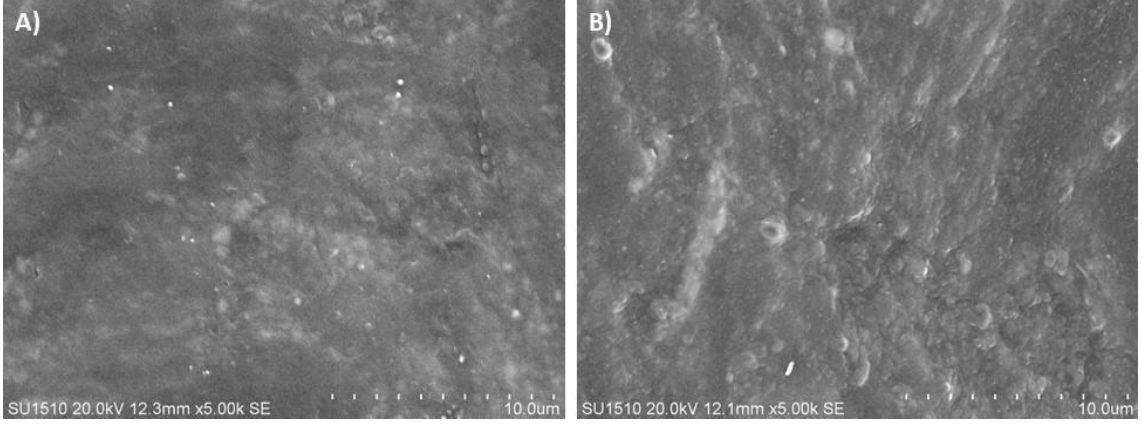
KCl destek elektrolit çözeltisi içerisinde karışım olarak hazırlanmıştır. Bu çözelti içerisinde CV tekniğinde olduğu gibi çıplak, Txa/GC ve rTxa/GC elektrot yüzeylerinde 0,01 Hz ile 100,000 Hz frekans aralığında ve yaklaşık 10,0 mV kadar potansiyel altında impedans ölçümleri alınmış ve elde edilen Nyquist eğrileri üst üste çakıştırılmıştır (Şekil 4.31).



Şekil 4.31. A) GC yüzeyine Txa modifikasyonu sonrası EIS kullanılarak alınan HCF(II/III)* Nyquist eğrilerinin çıplak GC yüzeyi için alınan Nyquist eğrisi ile çakıştırılmış görüntüsü, kullanılan eşdeğer devre. 0,01 Hz/ 100,000 Hz frekans aralığında. **B)** GC yüzeyine Txa modifikasyonu ve yüzeyde indirgenme sonrası EIS kullanılarak alınan HCF(II/III)* Nyquist eğrilerinin çıplak GC yüzeyi için alınan Nyquist eğrisi ile çakıştırılmış görüntüsü, kullanılan eşdeğer devre. 0,01 Hz/ 100,000 Hz frekans aralığında.

*HCF(II/III) redoks prob çözeltisi 100 mM KCl çözeltisi içerisinde 1,0 mM olarak hazırlanmıştır.

Şekil 4.31A incelendiğinde Txa/GC elektrot yüzeyinin çıplak GC elektrot yüzeyine göre daha fazla direnç göstererek elektron aktarımına izin vermediği, ancak Txa/GC elektrot yüzeyinin indirgenmesi sonucu elde edilen yüzeyin (rTxa/GC) bu direnci kırarak aktif hale geldiği yani elektron aktarımına izin verdiği görülmektedir (Şekil 4.31B). Nyquist eğrilerinde görülen yarım dairenin büyüklüğü yüzeyin elektron aktarımına izin verip vermemesi ile doğrudan ilişkilidir. Öyle ki, burada yarım daire ne kadar büyük ise yüzey elektron aktarımına o derece direnç gösteriyor demektir. Çıplak yüzey, Txa/GC ve rTxa/GC elektrot yüzeyi için alınan impedans ölçümlerinin hem ferrosen redoks prob kullanılarak susuz ortamda alınan hem de HCF(III) kullanılarak sulu ortamda alınan yüzey voltamogramları ile uyumlu olduğu ve sonuçların birbirleri ile örtüştüğü görülmektedir.

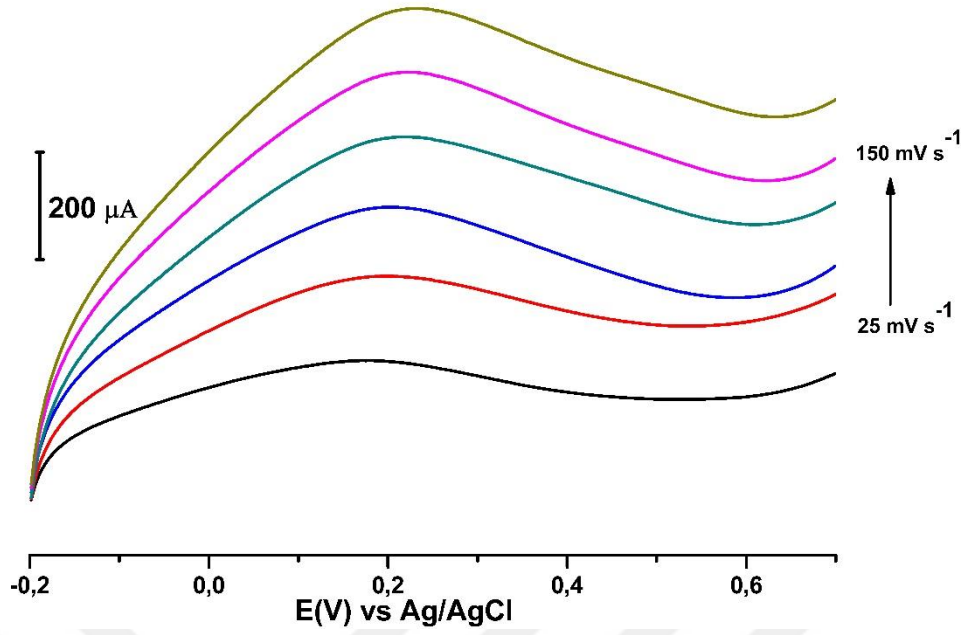


Şekil 4.32. SEM görüntüleri: A) Çıplak GC, B) rTxa/GC elektrot

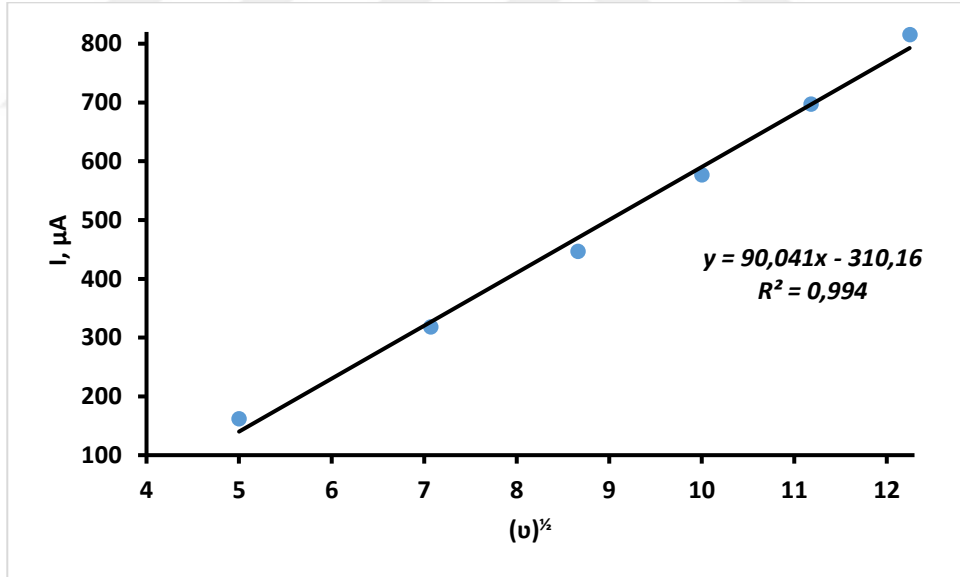
Şekil 4.32’de yapılan diğer karakterizasyon işlemlerini (CV ve EIS) desteklemek ve doğrulamak amacıyla çıplak GC ve rTxa/GC elektrot yüzeylerinin SEM görüntüleri verilmiştir.

4.2.3. Tarama Hızının Etkisi

Şekil 4.33’te verilen üst üste çakıştırılmış voltamogramlar, Txa molekülünün çözelti içerisinde GC elektrot yüzeyine potansiyel uygulanması ile bağlanmasının difüzyon kontrollü olup olmadığını göstermektedir. Bu amaçla farklı tarama hızlarında (25, 50, 75, 100, 125, 150 mV s^{-1}) modifikasyon aralığı kullanılarak doğrusal taramalı voltametri (LSV) tekniği ile alınan voltamogramlar, üst üste çakıştırılmak suretiyle karşılaştırılmıştır. Randles-Sevcik eşitliğine göre pik akımları ile tarama hızlarının karekökleri arasında çizilen grafiğin doğrusal olması Txa molekülünün GC elektrot yüzeyine difüzyon kontrollü olarak ulaştığını göstermektedir. Bu CV çalışmaları için beklenen ve istenen bir durumdur. Öyle ki, CV ile yapılan çalışmalarda maddenin elektrot yüzeyine konveksiyon veya göç yoluyla gitmesi istenmeyen bir durumdur ve burada da olay sadece difüzyon kontrollü olarak gerçekleşmektedir.



Şekil 4.33. Modifikasyon olayının difüzyon kontrollü olarak gerçekleşip gerçekleşmediğini anlamak için LSV ile alınan 25, 50, 75, 100, 125 ve 150 mV s^{-1} tarama hızlarındaki voltamogramların karşılaştırılmış görüntüleri



Şekil 4.34. 1,0 mM Txa çözeltisi ortamında tarama hızı karekökü-pik akımı ilişkisi

Şekil 4.34'ten doğrusal ilişki elde edildiği anlaşılmaktadır ve aşağıdaki denklem bunu göstermektedir:

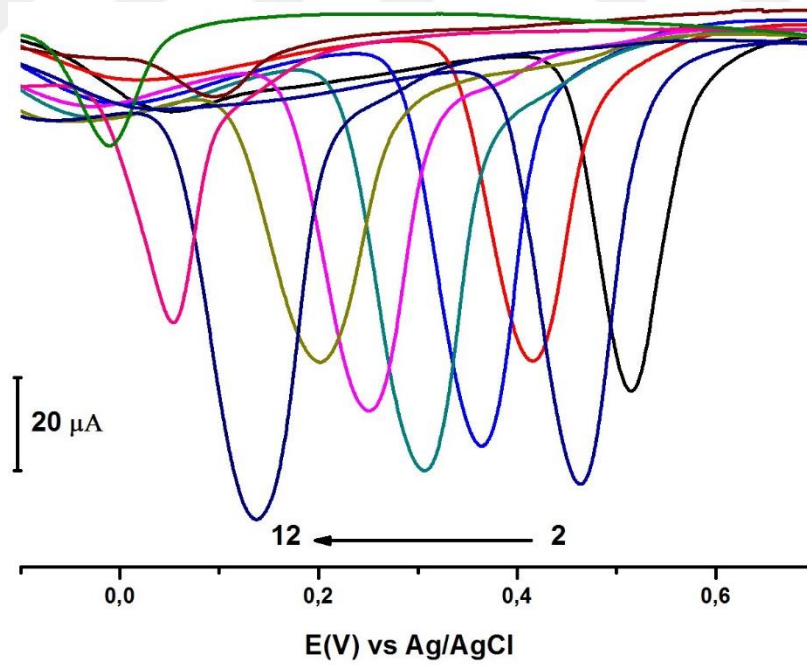
$$I_{pa}(\mu\text{A}) = -310.16 + 90.041 v^{\frac{1}{2}} ; R^2 = 0.994 \quad (4.8)$$

4.2.4. ACOP'un rTxa/GC Elektrot Yüzeyinde Analitik Uygulamaları

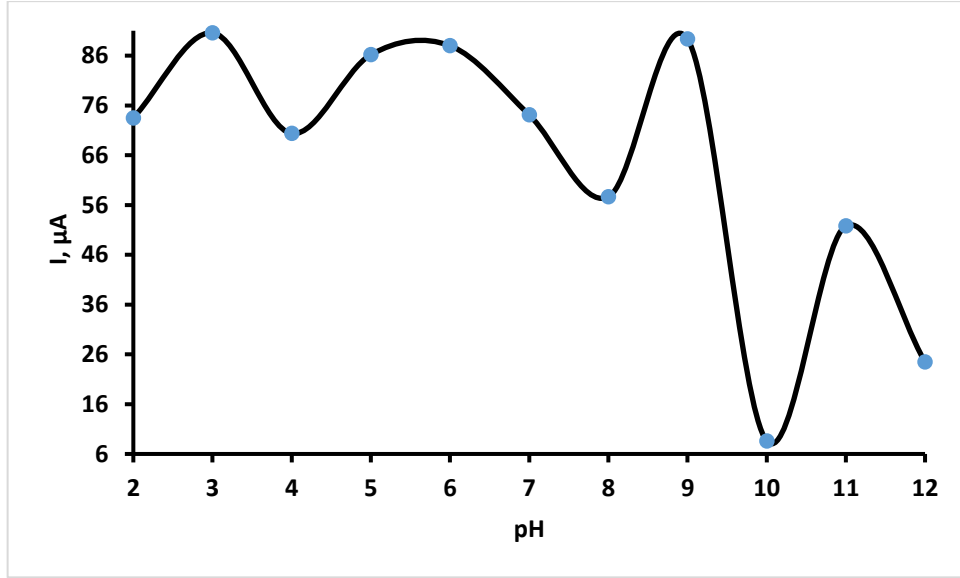
Bu tür kantitatif çalışmalar için voltametriye DPV sık kullanılan teknikler arasındadır. Txa moleküllerinin GC elektrotunun yüzeyindeki elektrokimyasal davranışlarını belirlemeye yönelik çalışmaların ardından modifiye edilmiş ve yüzeyde indirgenme işlemi gerçekleştirilmiş elektrotlar sensör olarak kullanılmaktadır. Elde edilen rTxa/GC sensör elektrot, DPV tekniği ile ACOP'un tayini için farklı destek elektrolitler ortamında kullanılmıştır.

4.2.4.1. BR Tampon Çözeltisinin Destek Elektrolit Olarak Kullanılması

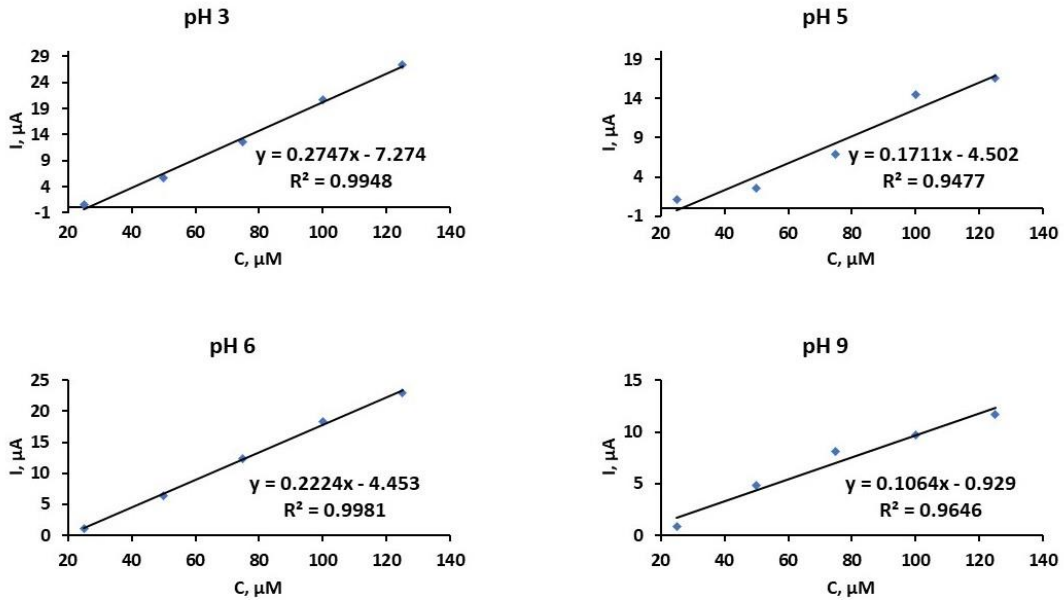
BR tampon çözeltisi ile pH 2,0–12,0 aralığında pH çalışması yapılmıştır. Farklı pH değerlerinde BR tampon çözeltilerinde hazırlanan 1,0 mM ACOP çözeltilerinin pH 2,0–12,0'de rTxa/GC elektrot yüzeyinde DPV tekniği kullanılarak alınan voltamogramları ve bu voltamogramlardan okunan pik akımlarına karşı çizilen pH grafiği Şekil 4.35 ve 4.36'da verilmiştir.



Şekil 4.35. rTxa/GC elektrot yüzeyinde, farklı pH'larda 1,0 mM ACOP çözeltileri (BR pH 2,0-12,0) için -0,1/+0,7 V potansiyel aralığında alınan DPV voltamogramları



Şekil 4.36. Farklı pH'larda alınan voltamogramlardan okunan pik akımı değerlerinin pH değerlerine karşı grafiği

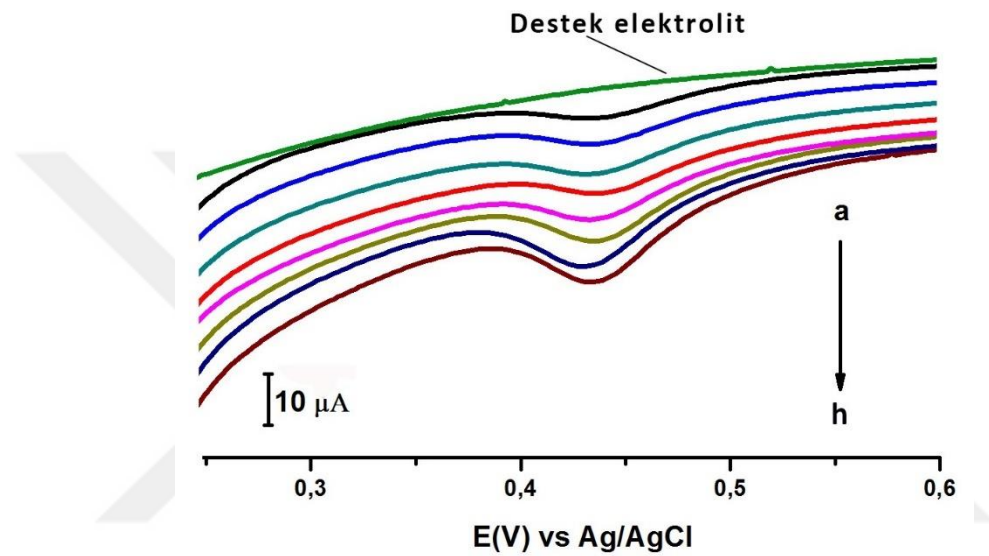


Şekil 4.37. Farklı pH'larda farklı ACOP konsantrasyonları (25, 50, 75, 100, 125 µM) için alınan voltamogramlardan elde edilen kalibrasyon grafikleri

Şekil 4.37, farklı pH değerlerinde farklı konsantrasyonlarda ACOP çözeltileri kullanılarak DPV tekniği ile yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen kalibrasyon grafiklerini göstermektedir. Burada çizilen grafikler incelendiğinde korelasyon katsayısı en iyi ve pik akımı en yüksek olan pH 3,0 BR tampon çözeltisinin kullanılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

4.2.4.2. DPV Tekniği ile rTxa/GC Elektrot Yüzeyinde Farklı Konsantrasyonlarda ACOP Çözeltileri Kullanılarak Kalibrasyon Grafiğinin Oluşturulması

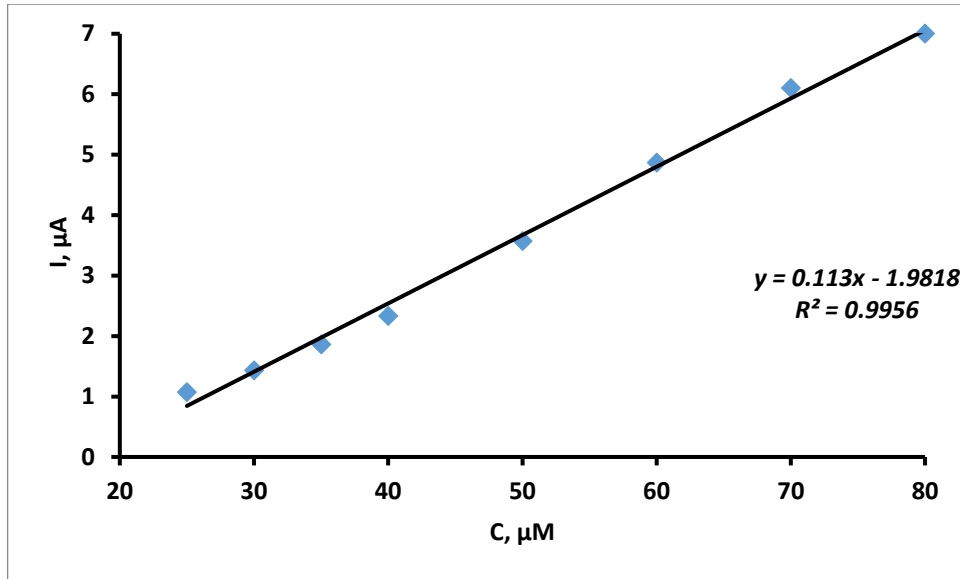
Optimum pH belirlendikten sonra rTxa/GC elektrot kullanılarak ACOP için konsantrasyon çalışması yapılmıştır. pH 3,0'te BR tampon çözeltileri içerisinde 1,0 mM ACOP çözeltileri hazırlanmıştır. Hazırlanan stok çözeltilerden seyreltme yoluyla 80, 70, 60, 50, 40, 35, 30 ve 25 μM olmak üzere farklı konsantrasyonlarda çözeltileri hazırlanmıştır.



şekil 4.38. rTxa/GC elektrot yüzeyinde BR pH 3,0 içerisinde farklı konsantrasyonlarda hazırlanan ACOP için alınan DPV voltamogramları. a) 25, b) 30, c) 35, d) 40, e) 50, f) 60, g) 70, h) 80 μM . DPV değişkenleri: frekans 25 Hz, adım gerilimi 1 mV, adım potansiyeli 50 mV

şekil 4.38 incelendiğinde, DPV tekniği kullanılarak +0,2/+0,6 V potansiyel aralığında rTxa/GC elektrot yüzeyinde ACOP çözeltilerinin 25 μM konsantrasyona kadar tayin edilebileceği görölmektedir.

Elde edilen DPV voltamogramlarından değişen konsantrasyonlara karşı ölçölen pik akımı değerleri kullanılarak kalibrasyon grafiği çizilmiştir. şekil 4.39'da verilen kalibrasyon grafiği 25-80 μM konsantrasyon aralığında çizilmiştir.



Şekil 4.39. Konsantrasyona karşılık pik akımı değerleriyle çizilen kalibrasyon grafiği

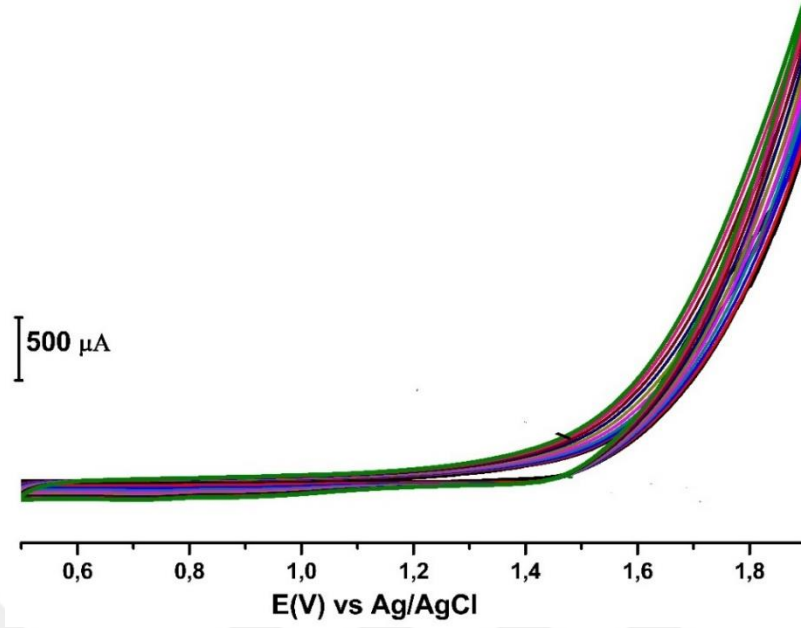
Şekil 4.39'dan derişime karşı pik akım değerleri kullanılarak çizilen kalibrasyon grafiğine göre elde edilen doğru denkleminin eşitliği aşağıdaki gibidir.

$$I_{pa}(\mu A) = 0,113 \mu M \times [ACOP] - 1,9818 ; R^2 = 0.9956 \quad (4.9)$$

Denklem 4.9'a göre ACOP konsantrasyonu (mM); I_p , DPV pik akımı (μA); R korelasyon katsayısı. Elde edilen kalibrasyon grafiği yardımıyla gözlenebilirlik sınırı $LOD = 3,3 (SD/eğim)$ ve en düşük tayin sınırı $LOQ = 10 (SD/eğim)$ formülleri kullanılarak hesaplanmıştır. Hesaplamalara göre LOD değeri $4,7 \mu M$ ve LOQ değeri $14,2 \mu M$ 'dir.

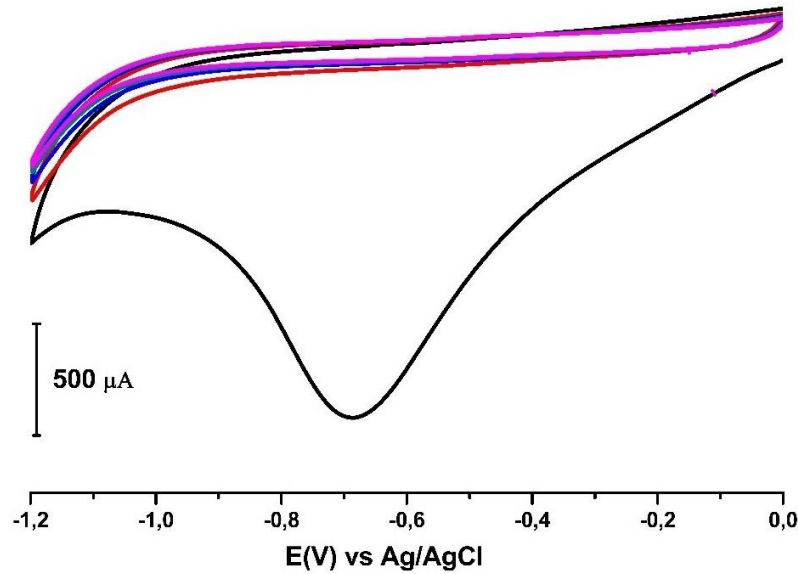
4.2.5. Txa'nın PGE Yüzeyine Modifikasyonu

PGE kullanılan deneylerde 0,7 2B kalem ucu aynı çözelti seviyesinde $0,5 \text{ cm}^2$ 'lik çözeltiye daldırılmış ve her deneyde yeni bir uç daldırılarak kullanılmıştır. Şekil 4.40'ta Txa'nın $0,1 \text{ M H}_2\text{SO}_4$ çözeltisinde $1,0 \text{ mM}$ çözeltisi kullanılarak $+0,5/+1,9 \text{ V}$ potansiyel aralığında 100 mV s^{-1} tarama hızında ve 10 döngülü olarak PGE yüzeyinde CV tekniği ile yapılan elektrokimyasal modifikasyonuna ait voltamogram verilmiştir.



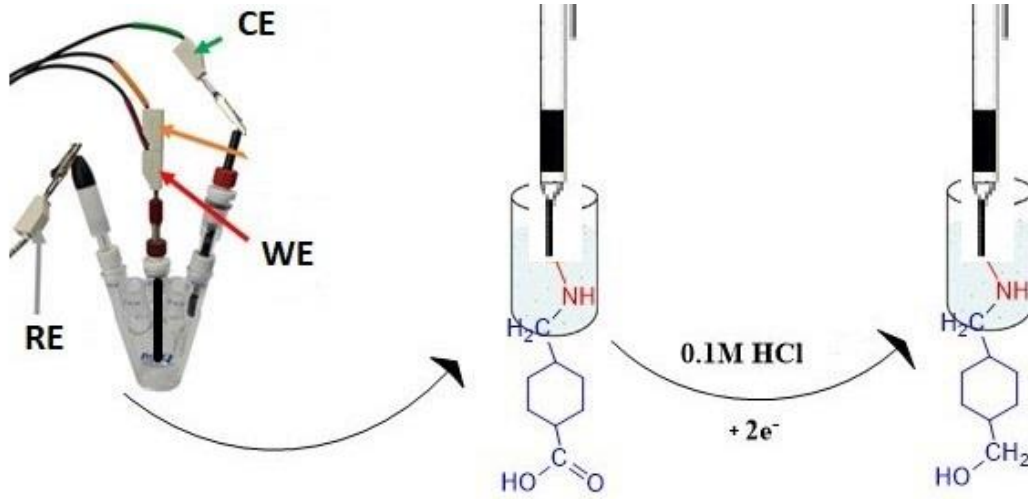
Şekil 4.40. 0,1 M H_2SO_4 çözeltisinde 1,0 mM Txa'nın PGE yüzeyine +0,5/+1,9 V potansiyel aralığında, 100 mV s^{-1} tarama hızında, 10 döngülü CV modifikasyon voltamogramı

Modifikasyon gerçekleştirildikten sonra PGE yüzeyinde indirgenme yapılmıştır. Bu amaçla, 0,1 M HCl çözeltisi ortamında 0/-1,2 V potansiyel aralığında, 100 mV s^{-1} tarama hızında 5 döngülü olarak CV voltamogramı alınmış ve bu sayede PGE yüzeyinde bulunan Txa indirgenmiştir (Şekil 4.41). Sonuçta bir karbon radikali oluşmuş ve yüzey tekrar elektroaktif hale getirilmiştir.

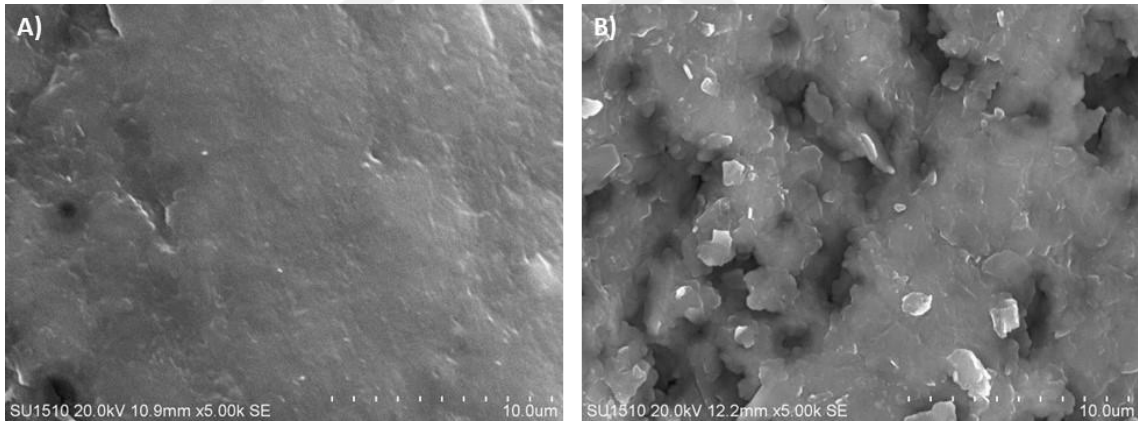


Şekil 4.41. PGE yüzeyine modifiye edilmiş Txa'nın 0,1 M HCl çözeltisinde, 0/-1,2 V potansiyel aralığında, 100 mV s^{-1} tarama hızında, 5 döngülü indirgenmesine ait CV voltamogramı

Şekil 4.42’de indirgenmeye ait EC mekanizması verilmiştir.



Şekil 4.42. PGE yüzeyine Txa modifikasyonu ve HCl ortamında indirgenmesi



Şekil 4.43. SEM görüntüleri: A) Çıplak PGE, B) rTxa/PGE

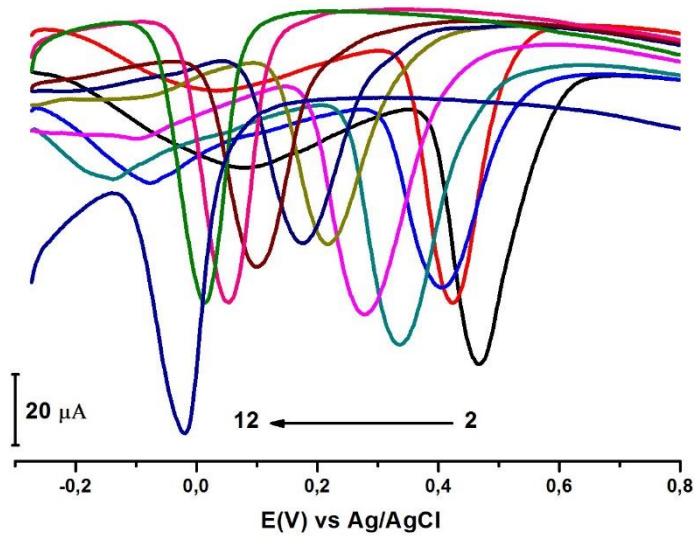
Şekil 4.43’te yapılan diğer karakterizasyon işlemlerini (CV ve EIS) desteklemek ve doğrulamak amacıyla çıplak PGE ve rTxa/PGE elektrot yüzeylerinin SEM görüntüleri verilmiştir.

4.2.6. ACOP'un rTxa/PGE Elektrot Yüzeyinde Analitik Uygulamaları

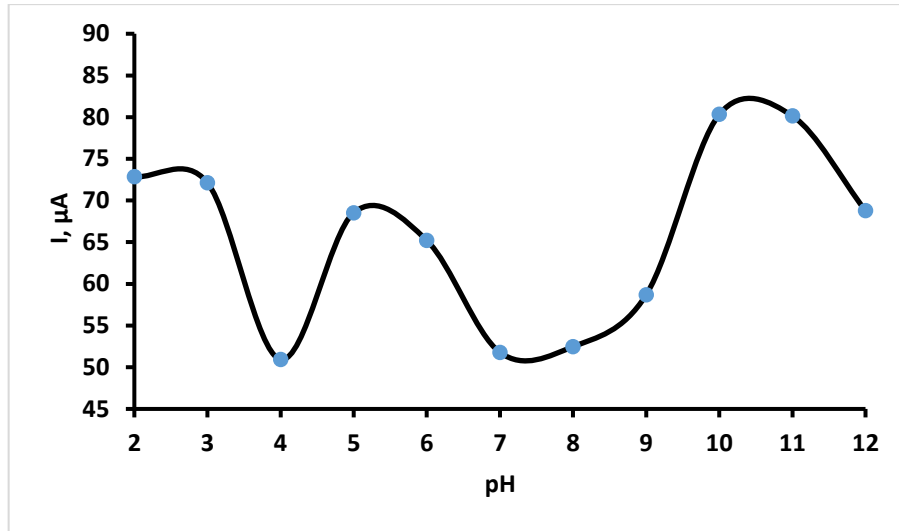
Txa moleküllerinin PGE yüzeyindeki elektrokimyasal davranışlarını belirlemeye yönelik çalışmaların ardından modifiye edilmiş ve yüzeyde indirgenme işlemi gerçekleştirilmiş elektrotlar sensör olarak kullanılmaktadır. Elde edilen rTxa/PGE sensör elektrot, DPV tekniği ile ACOP'un tayini için farklı destek elektrolitler ortamında kullanılmıştır.

4.2.6.1. BR Tampon Çözeltisinin Destek Elektrolit Olarak Kullanılması

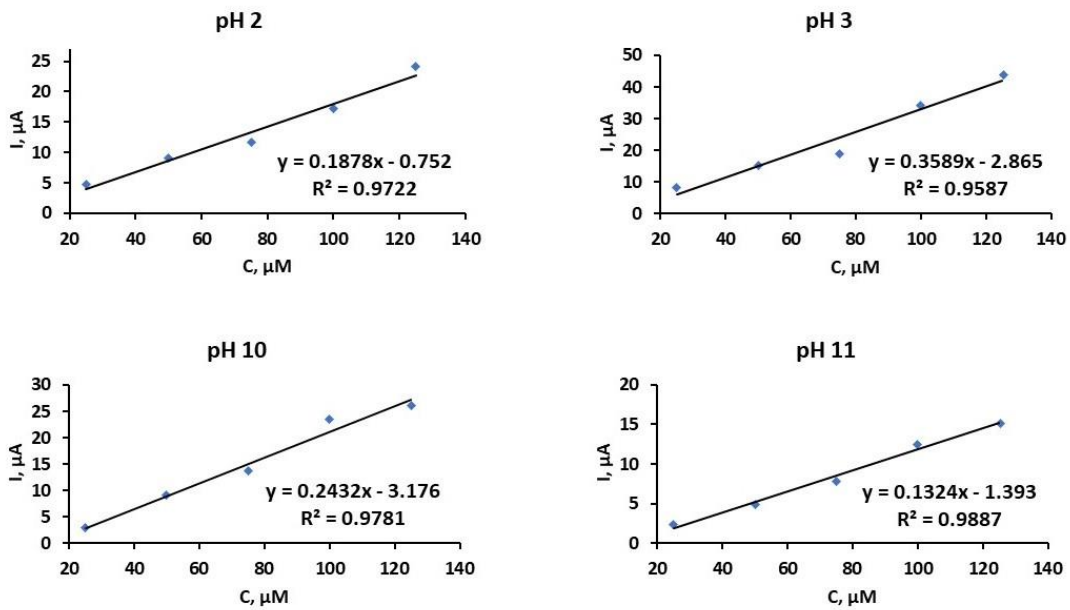
BR tampon çözeltisi ile pH 2,0–12,0 aralığında pH çalışması yapılmıştır. Farklı pH değerlerinde BR tampon çözeltilerinde hazırlanan 1,0 mM ACOP çözeltilerinin pH 2,0–12,0'de rTxa/PGE yüzeyinde DPV tekniği kullanılarak alınan voltamogramları ve bu voltamogramlardan okunan pik akımlarına karşı çizilen pH grafiği Şekil 4.44 ve 4.45'te verilmiştir.



Şekil 4.44. rTxa/PGE elektrot yüzeyinde, farklı pH'larda 1,0 mM ACOP çözeltileri (BR pH 2,0-12,0) için -0,3/+0,8 V potansiyel aralığında alınan DPV voltamogramları



Şekil 4.45. Farklı pH'larda alınan voltamogramlardan okunan pik akımı değerlerinin pH değerlerine karşı grafiği

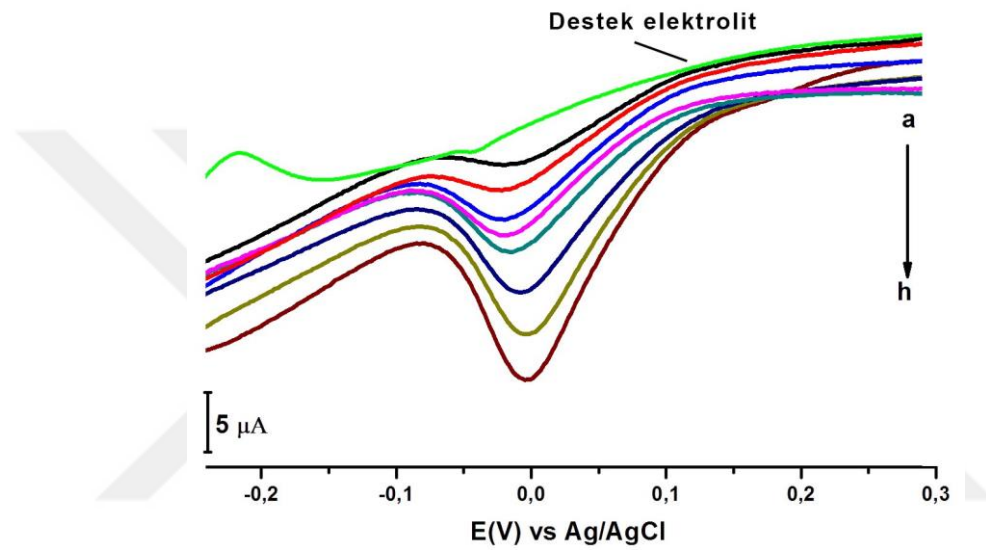


Şekil 4.46. Farklı pH'larda farklı ACOP konsantrasyonları (25, 50, 75, 100, 125 µM) için alınan voltamogramlardan elde edilen kalibrasyon grafikleri

Şekil 4.46, farklı pH değerlerinde farklı konsantrasyonlarda ACOP çözeltileri kullanılarak DPV tekniği ile yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen kalibrasyon grafiklerini göstermektedir. Burada çizilen grafikler incelendiğinde korelasyon katsayısı en iyi ve pik akımı en yüksek olan pH 11,0 BR tampon çözeltisinin kullanılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

4.2.6.2. DPV Tekniği ile rTxa/PGE Elektrot Yüzeyinde Farklı Konsantrasyonlarda ACOP Çözeltileri Kullanılarak Kalibrasyon Grafiğinin Oluşturulması

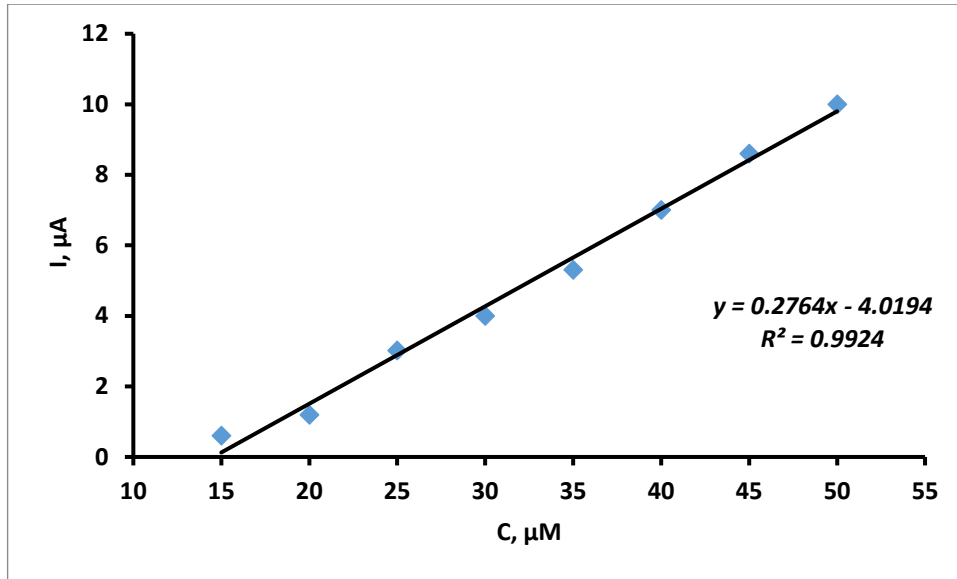
Optimum pH belirlendikten sonra rTxa/PGE elektrot kullanılarak ACOP için konsantrasyon çalışması yapılmıştır. pH 11,0'de BR tampon çözeltileri içerisinde 1,0 mM ACOP çözeltileri hazırlanmıştır. Hazırlanan stok çözeltilerden seyreltme yoluyla 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20 ve 15 μM olmak üzere farklı konsantrasyonlarda çözeltiler hazırlanmıştır.



şekil 4.47. rTxa/ PGE elektrot yüzeyinde BR pH 11,0 içerisinde farklı konsantrasyonlarda hazırlanan ACOP için alınan DPV voltamogramları. a) 15, b) 20, c) 25, d) 30, e) 35, f) 40, g) 45, h) 50 μM . DPV değişkenleri: frekans 25 Hz, adım gerilimi 1 mV, adım potansiyeli 50 mV

şekil 4.47 incelendiğinde, DPV tekniği kullanılarak -0,3/+0,3 V potansiyel aralığında rTxa/PGE elektrot yüzeyinde ACOP çözeltilerinin 15 μM konsantrasyona kadar tayin edilebileceği görölmektedir.

Elde edilen DPV voltamogramlarından değişen konsantrasyonlara karşı ölçölen pik akımı değerleri kullanılarak kalibrasyon grafiği çizilmiştir. şekil 4.48'de verilen kalibrasyon grafiği 15-50 μM konsantrasyon aralığında çizilmiştir.



Şekil 4.48. Konsantrasyona karşılık pik akımı değerleriyle çizilen kalibrasyon grafiği

Şekil 4.48'den derişime karşı pik akım değerleri kullanılarak çizilen kalibrasyon grafiğine göre elde edilen doğru denkleminin eşitliği aşağıdaki gibidir.

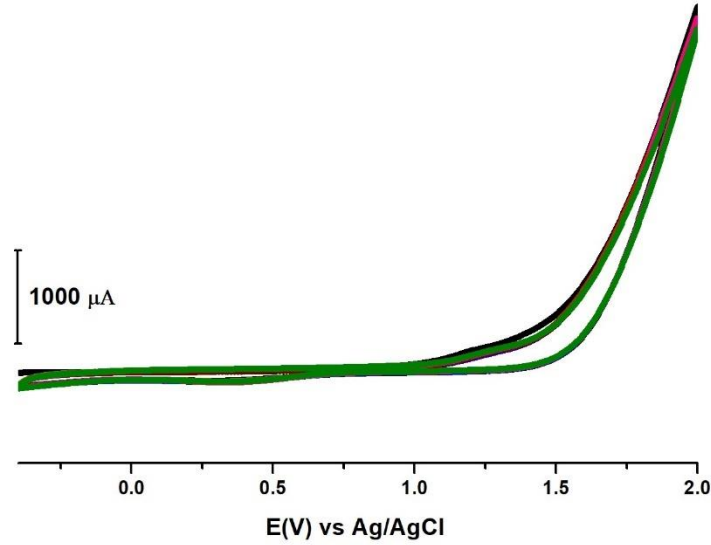
$$I_{pa}(\mu A) = 0,2764 \mu M \times [ACOP] - 4,0194 ; R^2 = 0.9924 \quad (4.10)$$

Denklem 4.10'a göre ACOP konsantrasyonu (mM); I_p , DPV pik akımı (μA); R korelasyon katsayısı. Elde edilen kalibrasyon grafiği yardımıyla gözlenebilirlik sınırı $LOD = 3,3 (SD/eğim)$ ve en düşük tayin sınırı $LOQ = 10 (SD/eğim)$ formülleri kullanılarak hesaplanmıştır. Hesaplamalara göre LOD değeri $4 \mu M$ ve LOQ değeri $12,3 \mu M$ 'dir.

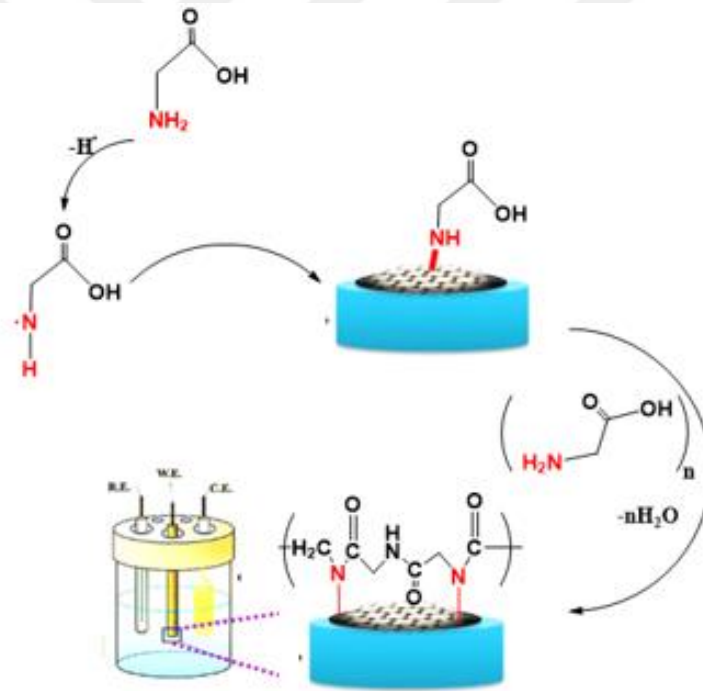
4.3. PolyGly Modifiye GC Elektrot Kullanılarak ACOP Tayini

4.3.1. PolyGly'nın GC Elektrot Yüzeyine Modifikasyonu

Şekil 4.49'da Gly'nin pH 6,2 PBS çözeltisinde $1,0 \text{ mM}$ çözeltisi kullanılarak $-0,4/+2 \text{ V}$ potansiyel aralığında 100 mV s^{-1} tarama hızında ve 10 döngülü olarak GC elektrot yüzeyinde CV tekniği ile yapılan elektrokimyasal modifikasyonuna ait voltamogram verilmiştir.



Şekil 4.49. 0,1 M H₂SO₄ çözeltisinde 1,0 mM Gly'nin GC elektrot yüzeyine -0,4/+2 V potansiyel aralığında, 100 mV s⁻¹ tarama hızında, 10 döngülü CV modifikasyon voltamogramı



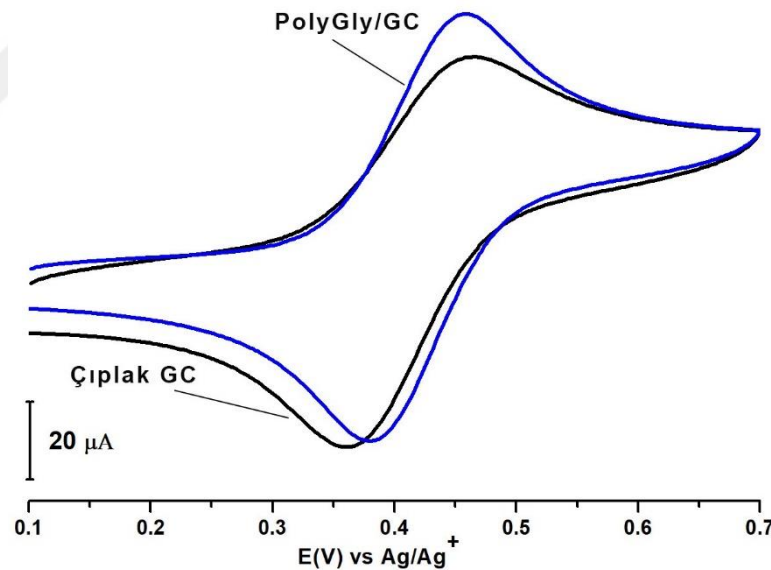
Şekil 4.50. GC elektrot yüzeyine PolyGly modifikasyonu

4.3.2. Yüzey Karakterizasyon Çalışmaları

Yüzey karakterizasyon işlemlerinde, CV tekniği ile sulu ortamda HCF(III) redoks prob ve susuz ortamda FCN redoks prob çözeltileri kullanılmıştır. Bu sayede hem anodik tarama ile hem de katodik tarama ile CV tekniği kullanılarak PolyGly'nin

GC elektrot yüzeyine modifiye olup olmadığı test edilmiştir. Ardından elektrot yüzeyinde indirgenme olayı gerçekleştirildikten sonra yüzeyin elektroaktif olduğu da yine susuz ve sulu ortamlarda redoks problemleri kullanılarak alınan voltamogramlar sayesinde belirlenmiştir.

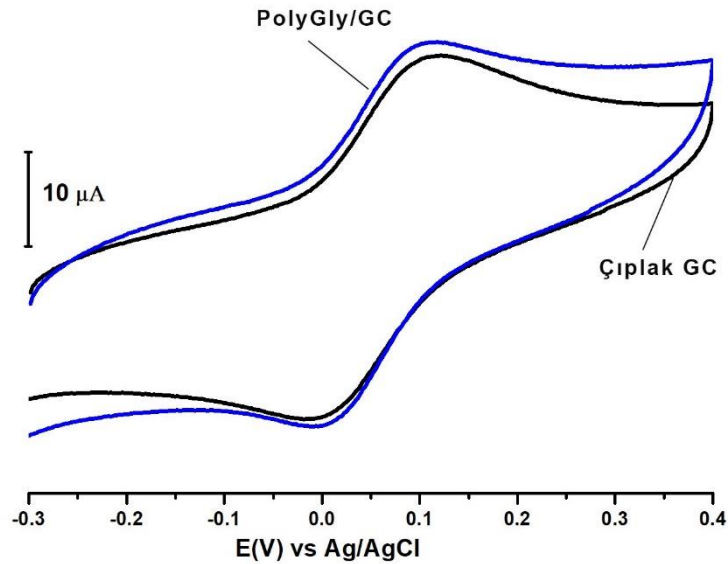
CV teknikleri kullanılarak yapılan karakterizasyon çalışmaları ilk olarak susuz ortamda gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla +0,1/+0,7 V potansiyel aralığında, 100 mV s^{-1} tarama hızında tek döngülü olarak voltamogramlar alınmıştır. Şekil 4.51'deki karşılaştırılmış voltamogramlar incelendiğinde, çıplak GC elektrot yüzeyinde FCN çözeltisindeki Fe^{2+} iyonları Fe^{3+} iyonlarına yükseltgenmiş ve ardından Fe^{3+} iyonları Fe^{2+} iyonlarına indirgenmiştir. 10 döngülü olarak yapılan PolyGly modifikasyonu gerçekleştirildikten sonra GC elektrotunun yüzeyinde FCN moleküllerinin yükseltgenme veya indirgenmesine ait daha güçlü pikler görülmüştür ki bu durum elektrot yüzeyinin PolyGly ile modifiye olduğunu ayrıca modifiye yüzeyin iletken bir polimere dönüşmesi sonucu elektroaktif olduğunu göstermektedir.



Şekil 4.51. Çıplak GC, PolyGly/GC elektrot yüzeyleri için +0,1/+0,7 V potansiyel aralığında, 100 mV s^{-1} tarama hızında CV tekniği ile alınmış FCN voltamogramları

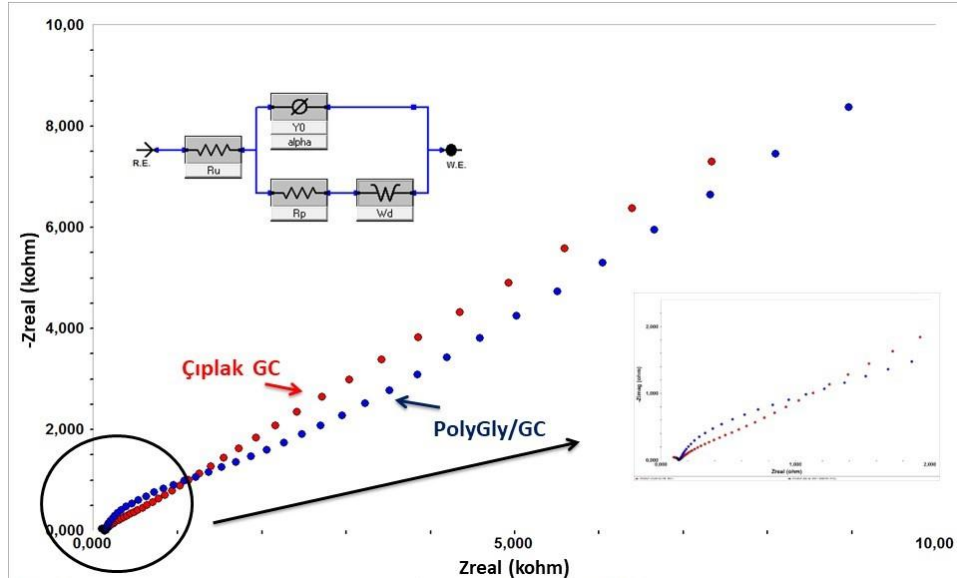
Susuz ortamdaki karakterizasyon çalışmalarını desteklemek için sulu ortamda da katodik taramalar yapılarak çalışmalar yapılmıştır. Bunun için $0,1 \text{ M H}_2\text{SO}_4$ çözeltisi içinde $1,0 \text{ mM HCF(II)}$ çözeltileri hazırlanmış ve $-0,3/ +0,4 \text{ V}$ potansiyel aralığında, 100 mV s^{-1} tarama hızında tek döngülü voltamogramlar alınmıştır. Şekil 4.52'deki karşılaştırılmış voltamogramlar incelendiğinde, çıplak GC elektrot yüzeyindeki HCF(II)

çözeltisindeki Fe^{2+} iyonları Fe^{3+} iyonlarına yükseltgenmiş ve ardından Fe^{3+} iyonları Fe^{2+} iyonlarına indirgenmiştir. 10 döngülü olarak yapılan PolyGly modifikasyonu gerçekleştirildikten sonra GC elektrotunun yüzeyinde HCF(II) iyonlarının yükseltgenmesi veya indirgenmesine ait daha güçlü pikler gözlemlenmiştir. Bu durum elektrot yüzeyinin PolyGly ile modifiye olduğunu ayrıca modifiye yüzeyin elektroaktif olduğunu göstermektedir. Alınan bu sonuçlar beklendiği gibi FCN ile yapılan çalışmaları ve elde edilen verileri desteklemiştir. Böylece hem susuz hem de sulu ortamda CV tekniği kullanılarak karşılaştırmalı biçimde yüzey karakterizasyon işlemleri gerçekleştirilmiştir.



Şekil 4.52. Çıplak GC, PolyGly /GC elektrot yüzeyleri için -0,3/+0,4 V potansiyel aralığında, 100 mV s⁻¹ tarama hızında CV tekniği ile alınmış HCF(II) voltamogramları

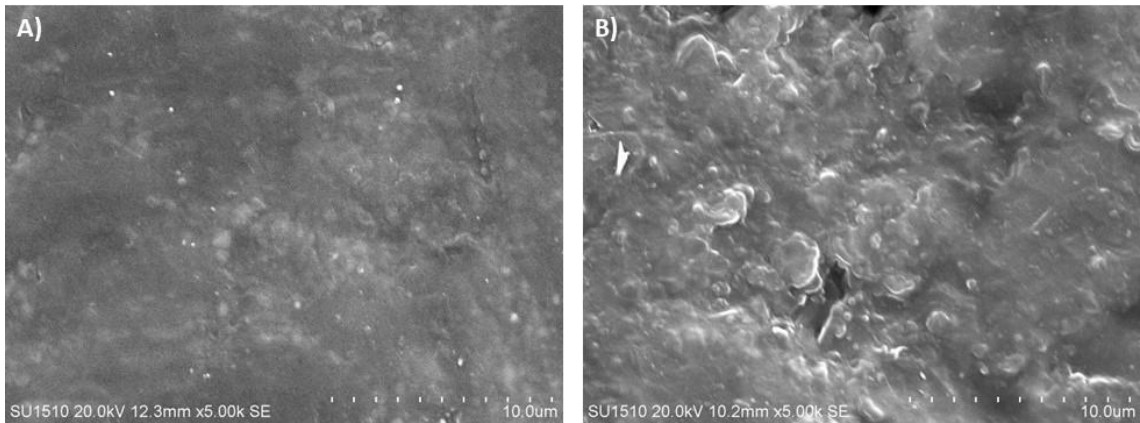
CV ile yapılan sulu ve susuz ortam yüzey karakterizasyon işlemlerine ilave olarak yine elektrokimyasal bir teknik olan EIS tekniği kullanılarak da yüzey karakterizasyonları yapılmış ve CV tekniği kullanılarak alınan sonuçların doğruluğu incelenmiştir. Bu amaçla HCF(II) ve HCF(III) çözeltileri 1:1 oranında 1,0 mM olacak şekilde 100 mM KCl destek elektrolit çözeltisi içerisinde karışım olarak hazırlanmıştır. Bu çözelti içerisinde CV tekniğinde olduğu gibi çıplak ve PolyGly/GC yüzeylerinde 0,01 Hz ile 100,000 Hz frekans aralığında ve yaklaşık 10,0 mV kadar potansiyel altında impedans ölçümleri alınmış ve elde edilen Nyquist eğrileri üst üste çakıştırılmıştır (Şekil 4.53).



Şekil 4.53. GC yüzeyine PolyGly modifikasyonu ve yüzeyde indirgenme sonrası EIS kullanılarak alınan HCF(II/III)* Nyquist eğrilerinin çıplak GC yüzeyi için alınan Nyquist eğrisi ile karşılaştırılmış görüntüsü, kullanılan eşdeğer devre. 0,01 Hz/ 100,000 Hz frekans aralığında.

*HCF(II/III) redoks prob çözeltisi 100 mM KCl çözeltisi içerisinde 1,0 mM olarak hazırlanmıştır.

Şekil 4.53 incelendiğinde PolyGly/GC elektrot yüzeyinin çıplak GC elektrot yüzeyine göre daha az direnç göstererek elektron aktarımına izin verdiği görülmektedir. Nyquist eğrilerinde görülen yarım dairenin büyüklüğü yüzeyin elektron aktarımına izin verip vermemesi ile doğrudan ilişkilidir. Öyle ki, burada yarım daire ne kadar büyük ise yüzey elektron aktarımına o derece direnç gösteriyor demektir. Çıplak yüzey ve PolyGly/GC elektrot yüzeyi için alınan impedans ölçümlerinin hem ferrosen redoks prob kullanılarak susuz ortamda alınan hem de HCF(III) kullanılarak sulu ortamda alınan yüzey voltamogramları ile uyumlu olduğu ve sonuçların birbirleri ile örtüştüğü görülmektedir.

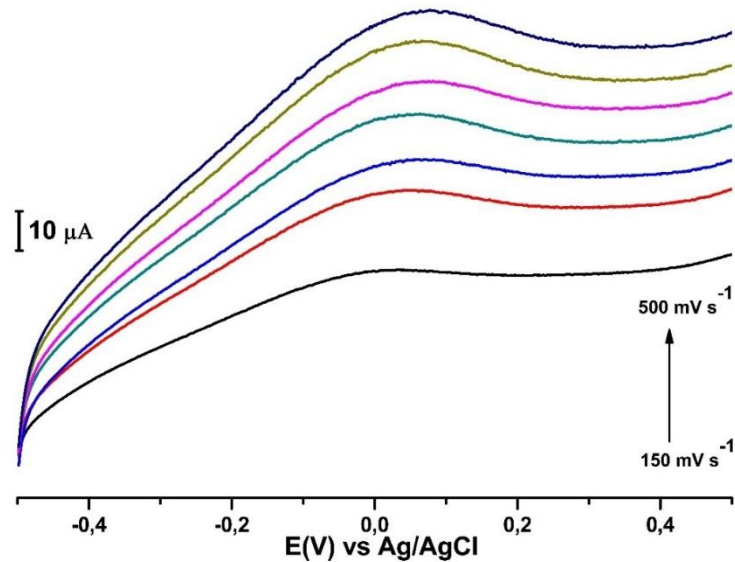


Şekil 4.54. SEM görüntüleri: A) Çıplak GC, B) PolyGly/GC elektrot

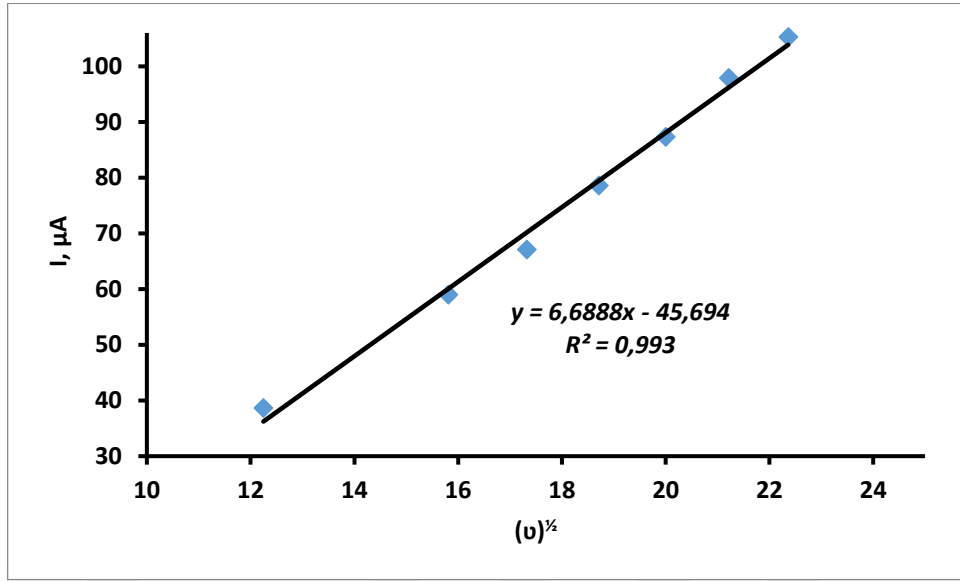
Şekil 4.54'te yapılan diğer karakterizasyon işlemlerini (CV ve EIS) desteklemek ve doğrulamak amacıyla çıplak GC ve PolyGly/GC elektrot yüzeylerinin SEM görüntüleri verilmiştir.

4.3.3. Tarama Hızının Etkisi

Şekil 4.55'te verilen üst üste çakıştırılmış voltamogramlar, PolyGly molekülünün çözelti içerisinde GC elektrot yüzeyine modifikasyonunun potansiyel uygulanması ile difüzyon kontrollü olup olmadığını göstermektedir. Bu amaçla farklı tarama hızlarında (150, 250, 300, 350, 400, 450, 500 mV s^{-1}) modifikasyon aralığı kullanılarak doğrusal taramalı voltametri (LSV) tekniği ile alınan voltamogramlar, üst üste çakıştırılmak suretiyle karşılaştırılmıştır. Randles-Sevcik eşitliğine göre pik akımları ile tarama hızlarının karekökleri arasında çizilen grafiğin doğrusal olması PolyGly molekülünün GC elektrot yüzeyine difüzyon kontrollü olarak ulaştığını göstermektedir. Bu CV çalışmaları için beklenen ve istenen bir durumdur. Öyle ki, CV ile yapılan çalışmalarda maddenin elektrot yüzeyine konveksiyon veya göç yoluyla gitmesi istenmeyen bir durumdur ve burada da olay sadece difüzyon kontrollü olarak gerçekleşmektedir.



Şekil 4.55. Modifikasyon olayının difüzyon kontrollü olarak gerçekleşip gerçekleşmediğini anlamak için LSV ile alınan 150, 250, 300, 350, 400, 450 ve 500 mV s^{-1} tarama hızlarındaki voltamogramların çakıştırılmış görüntüleri



Şekil 4.56. 1,0 mM Gly çözeltisi ortamında tarama hızı karekökü-pik akımı ilişkisi

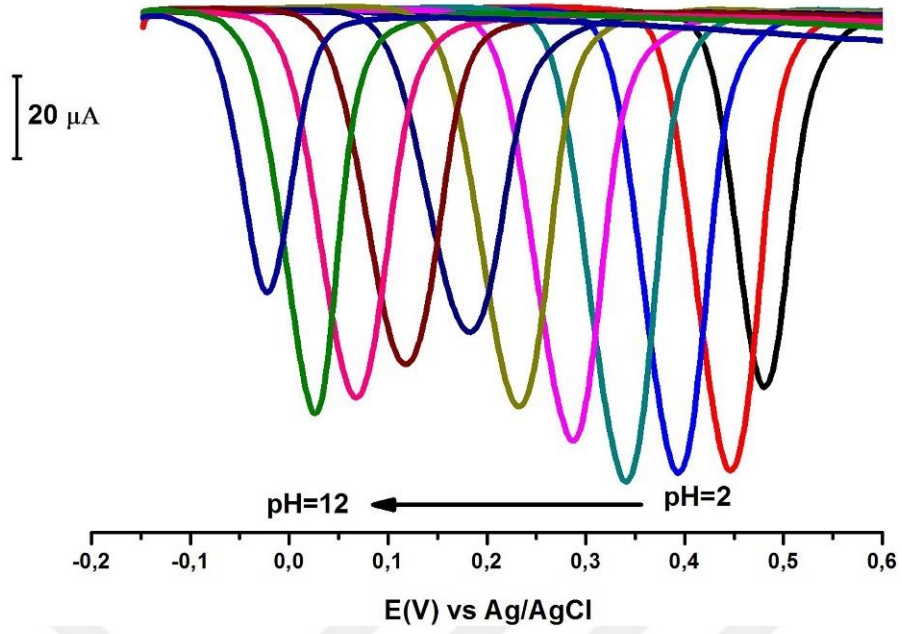
Şekil 4.56'dan doğrusal ilişki elde edildiği anlaşılmaktadır ve aşağıdaki denklem bunu göstermektedir:

$$I_{pa}(\mu A) = -45,694 + 6,6888 v^{1/2} ; R^2 = 0.993 \quad (4.11)$$

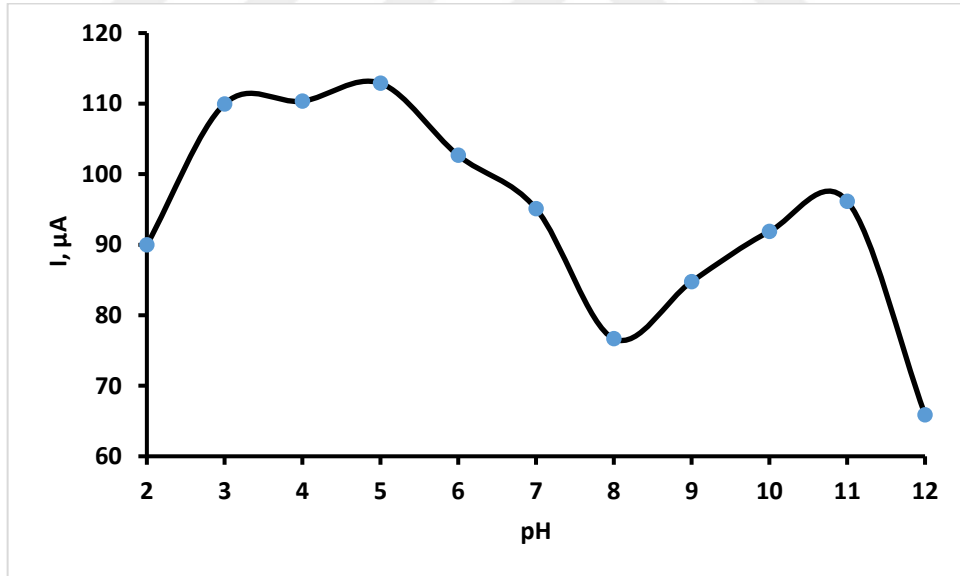
4.3.4. ACOP'un PolyGly/GC Elektrot Yüzeyinde Analitik Uygulamaları

4.3.4.1. BR Tampon Çözeltisinin Destek Elektrolit Olarak Kullanılması

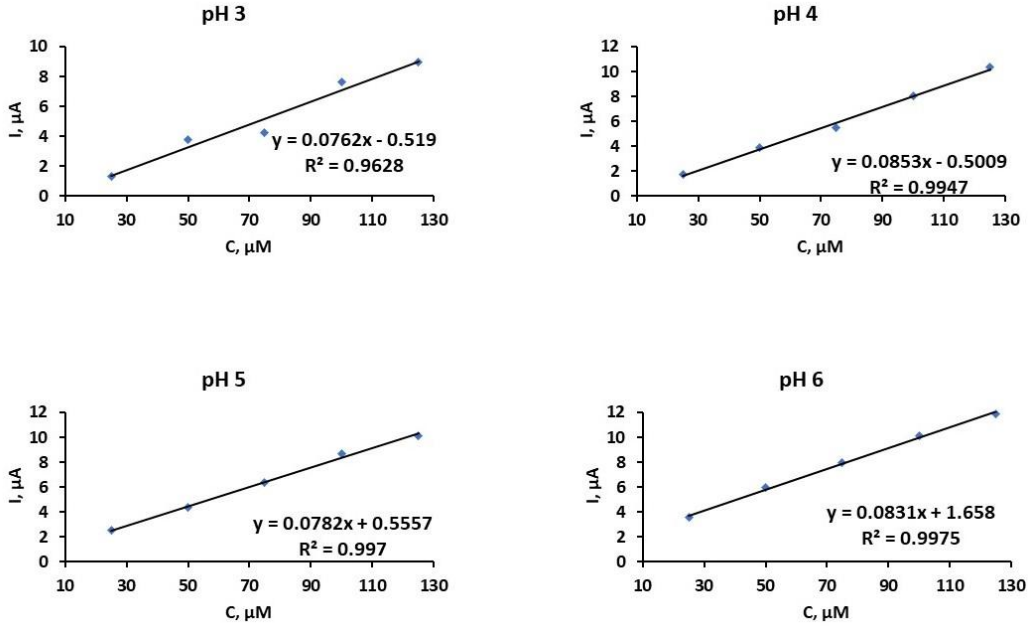
BR tampon çözeltisi ile pH 2,0–12,0 aralığında pH çalışması yapılmıştır. Farklı pH değerlerinde BR tampon çözeltilerinde hazırlanan 1,0 mM ACOP çözeltilerinin pH 2,0–12,0'de PolyGly/GC elektrot yüzeyinde DPV tekniği kullanılarak alınan voltamogramları ve bu voltamogramlardan okunan pik akımlarına karşı çizilen pH grafiği Şekil 4.57 ve 4.58'de verilmiştir.



Şekil 4.57. PolyGly/GC elektrot yüzeyinde, farklı pH'larda 1,0 mM ACOP çözeltileri (BR pH 2,0-12,0) için -0,2/+0,6 V potansiyel aralığında alınan DPV voltamogramları



Şekil 4.58. Farklı pH'larda alınan voltamogramlardan okunan pik akımı değerlerinin pH değerlerine karşı grafiği

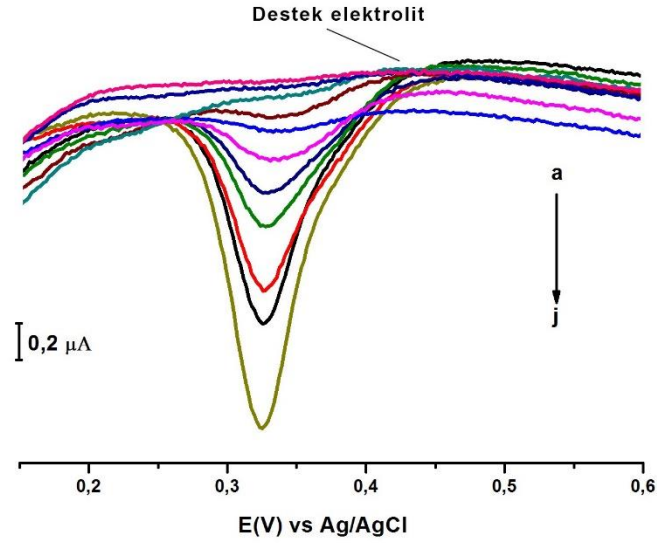


Şekil 4.59. Farklı pH'larda farklı ACOP konsantrasyonları (25, 50, 75, 100, 125 μM) için alınan voltamogramlardan elde edilen kalibrasyon grafikleri

Şekil 4.59, farklı pH değerlerinde farklı konsantrasyonlarda ACOP çözeltileri kullanılarak DPV tekniği ile yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen kalibrasyon grafiklerini göstermektedir. Burada çizilen grafikler incelendiğinde korelasyon katsayısı en iyi ve pik akımı en yüksek olan pH 5,0 BR tampon çözeltisinin kullanılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

4.3.4.2. DPV Tekniği ile PolyGly/GC Elektrot Yüzeyinde Farklı Konsantrasyonlarda ACOP Çözeltileri Kullanılarak Kalibrasyon Grafiğinin Oluşturulması

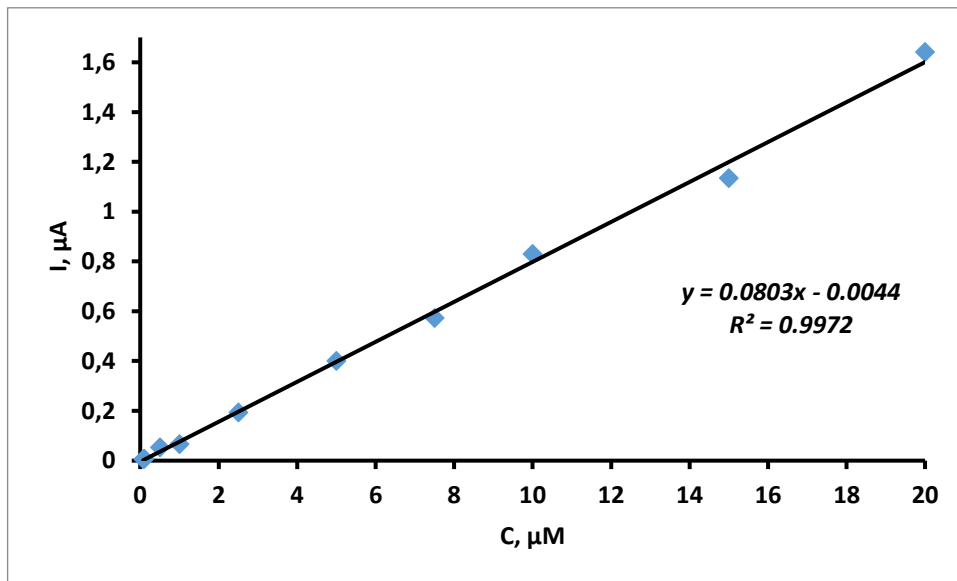
Optimum pH belirlendikten sonra PolyGly/GC elektrot kullanılarak ACOP için konsantrasyon çalışması yapılmıştır. pH 5,0'te BR tampon çözeltisi içerisinde 1,0 mM ACOP çözeltisi hazırlanmıştır. Hazırlanan stok çözeltiden seyreltme yoluyla 20, 15, 7,5, 5, 2,5 ve 1 μM olmak üzere farklı konsantrasyonlarda çözeltiler hazırlanmıştır.



Şekil 4.60. PolyGly/GC elektrot yüzeyinde BR pH 5,0 içerisinde farklı konsantrasyonlarda hazırlanan ACOP için alınan DPV voltamogramları. a) 0,075, b) 0,1, c) 0,5, d) 1, e) 2,5, f) 5, g) 7,5, h) 10, i) 15, j) 20 μM . DPV değişkenleri: frekans 25 Hz, adım gerilimi 1 mV, adım potansiyeli 50 mV

Şekil 4.60 incelendiğinde, DPV tekniği kullanılarak +0,1/+0,6 V potansiyel aralığında PolyGly/GC elektrot yüzeyinde ACOP çözeltilerinin 0,075 μM konsantrasyona kadar tayin edilebileceği görülmektedir.

Elde edilen DPV voltamogramlarından değişen konsantrasyonlara karşı ölçülen pik akımı değerleri kullanılarak kalibrasyon grafiği çizilmiştir. Şekil 4.61’de verilen kalibrasyon grafiği 0,075-20 μM konsantrasyon aralığında çizilmiştir.



Şekil 4.61. Konsantrasyona karşılık pik akımı değerleriyle çizilen kalibrasyon grafiği

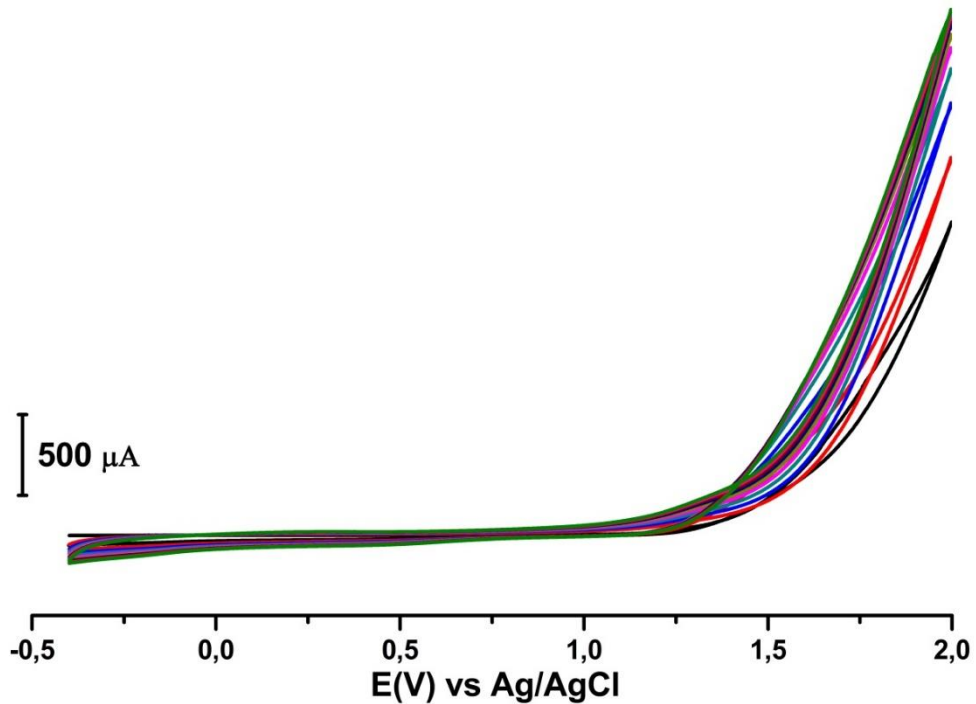
Şekil 4.61'den derişime karşı pik akım değerleri kullanılarak çizilen kalibrasyon grafiğine göre elde edilen doğru denkleminin eşitliği aşağıdaki gibidir.

$$I_{pa}(\mu A) = 0,0803 \mu M \times [ACOP] - 0,0044 ; R^2 = 0,9972 \quad (4.12)$$

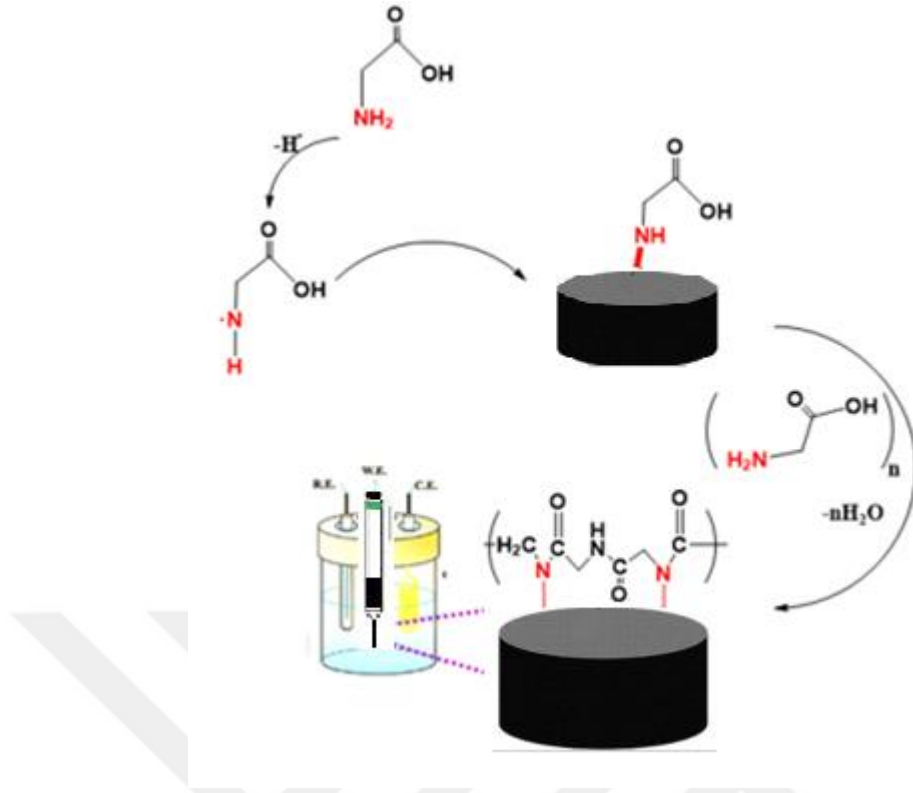
Denklem 4.12'e göre ACOP konsantrasyonu (mM); I_p , DPV pik akımı (μA); R korelasyon katsayısı. Elde edilen kalibrasyon grafiği yardımıyla gözlenebilirlik sınırı $LOD = 3,3 (SD/eğim)$ ve en düşük tayin sınırı $LOQ = 10 (SD/eğim)$ formülleri kullanılarak hesaplanmıştır. Hesaplamalara göre LOD değeri $0,55 \mu M$ ve LOQ değeri $1,69 \mu M$ 'dir.

4.3.5. PolyGly'nin PGE Yüzeyine Modifikasyonu

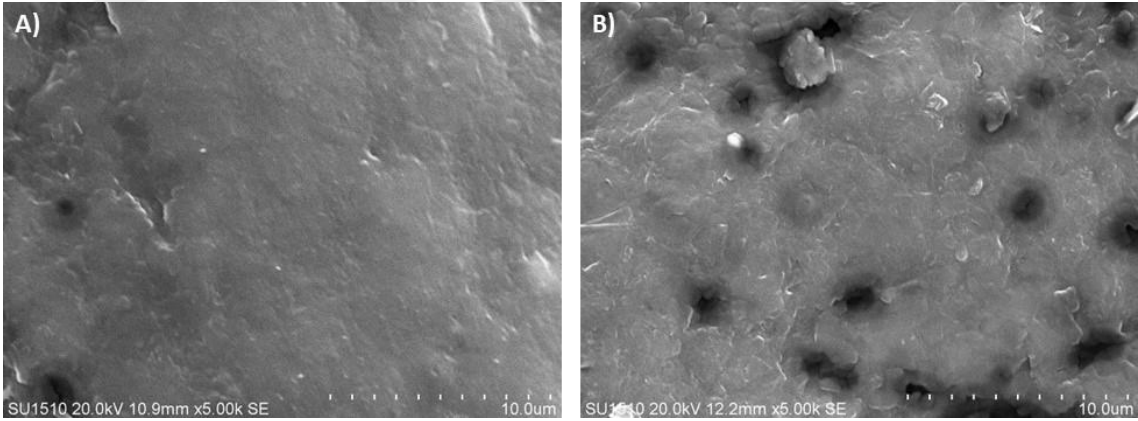
Şekil 4.62'de Gly'nin pH 6,2 PBS çözeltilisinde $1,0 \text{ mM}$ çözeltilisi kullanılarak $-0,4/+2 \text{ V}$ potansiyel aralığında 100 mV s^{-1} tarama hızında ve 10 dögülu olarak PGE yüzeyinde CV tekniği ile yapılan elektrokimyasal modifikasyonuna ait voltamogram verilmiştir.



Şekil 4.62. $0,1 \text{ M H}_2\text{SO}_4$ çözeltilisinde $1,0 \text{ mM}$ Gly'nin PGE yüzeyine $-0,4/+2 \text{ V}$ potansiyel aralığında, 100 mV s^{-1} tarama hızında, 10 dögülu CV modifikasyon voltamogramı



Şekil 4.63. PGE yüzeyine PolyGly modifikasyonu



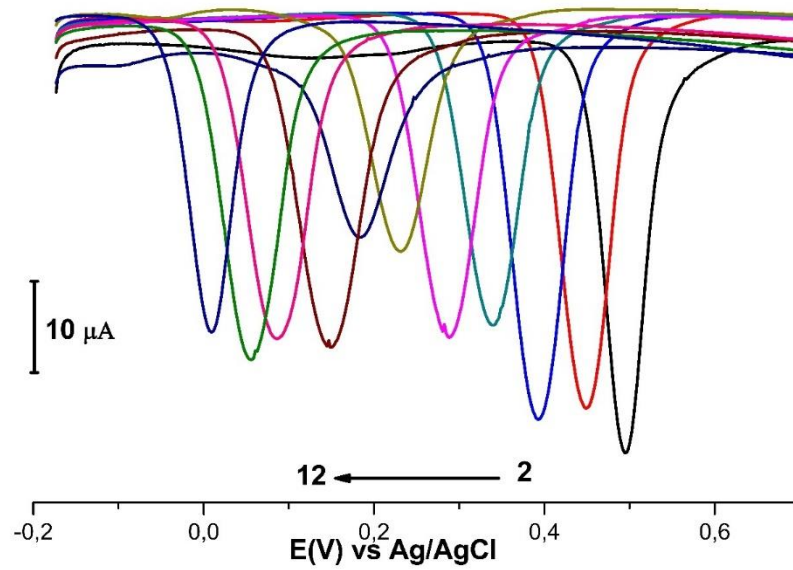
Şekil 4.64. SEM görüntüleri: A) Çıplak PGE, B) PolyGly/PGE

Şekil 4.64'te yapılan diğer karakterizasyon işlemlerini (CV ve EIS) desteklemek ve doğrulamak amacıyla çıplak PGE ve PolyGly/PGE yüzeylerinin SEM görüntüleri verilmiştir.

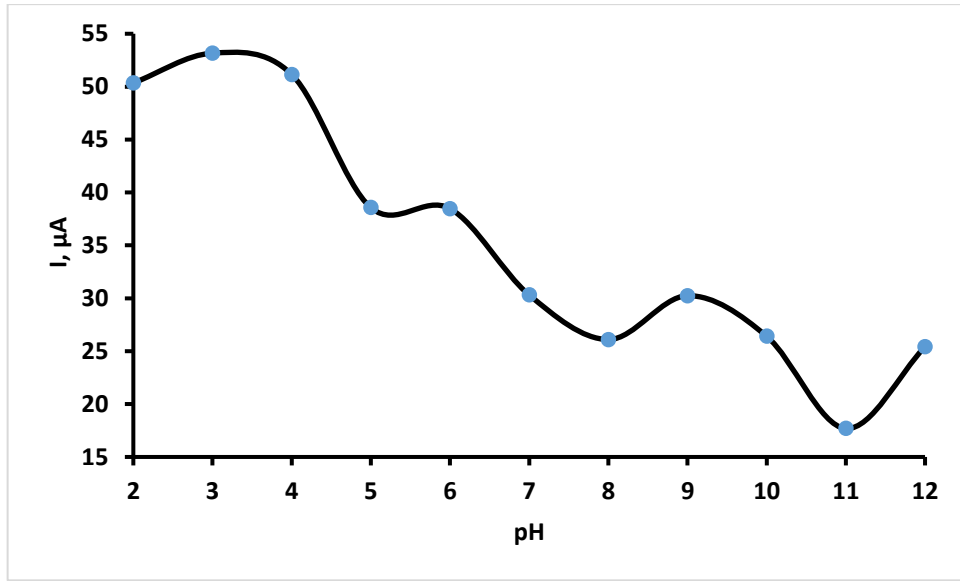
4.3.6. ACOP'un PolyGly/PGE Yüzeyinde Analitik Uygulamaları

4.3.6.1. BR Tampon Çözeltisinin Destek Elektrolit Olarak Kullanılması

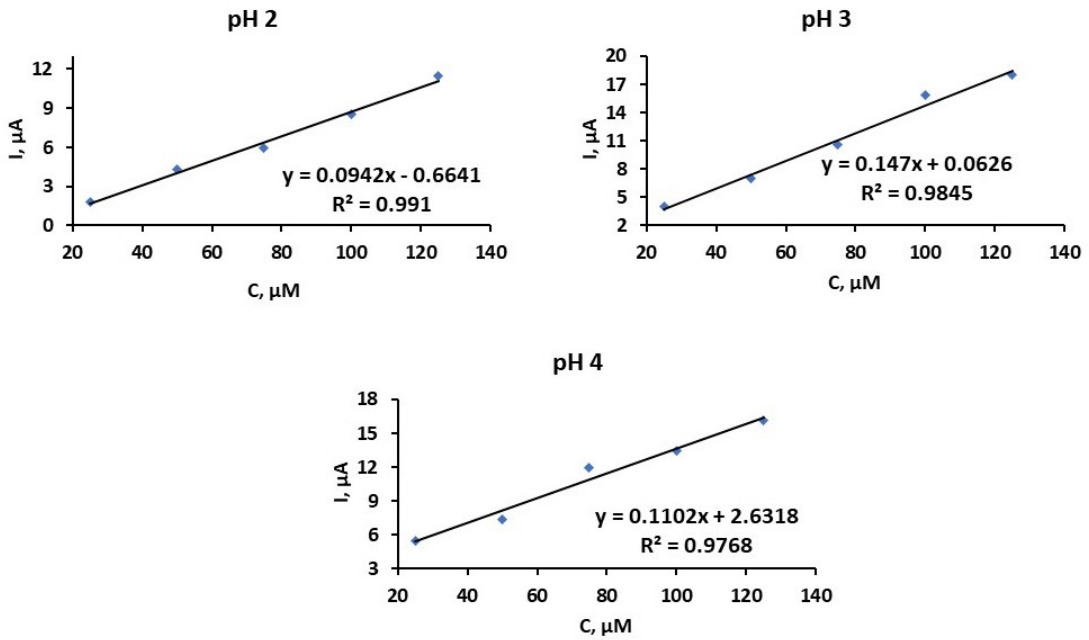
BR tampon çözeltisi ile pH 2,0–12,0 aralığında pH çalışması yapılmıştır. Farklı pH değerlerinde BR tampon çözeltilerinde hazırlanan 1,0 mM ACOP çözeltilerinin pH 2,0–12,0'de PolyGly/PGE yüzeyinde DPV tekniği kullanılarak alınan voltamogramları ve bu voltamogramlardan okunan pik akımlarına karşı çizilen pH grafiği Şekil 4.65 ve 4.66'da verilmiştir.



Şekil 4.65. PolyGly/PGE yüzeyinde, farklı pH'larda 1,0 mM ACOP çözeltileri (BR pH 2,0-12,0) için -0,2/+0,7 V potansiyel aralığında alınan DPV voltamogramları



Şekil 4.66. Farklı pH'larda alınan voltamogramlardan okunan pik akımı değerlerinin pH değerlerine karşı grafiği

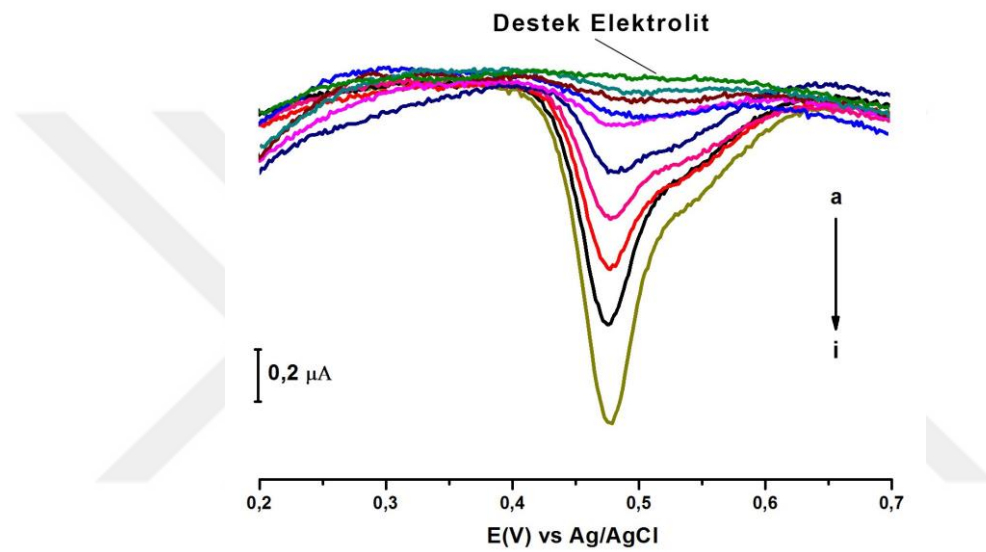


Şekil 4.67. Farklı pH'larda farklı ACOP konsantrasyonları (25, 50, 75, 100, 125 µM) için alınan voltamogramlardan elde edilen kalibrasyon grafikleri

Şekil 4.67, farklı pH değerlerinde farklı konsantrasyonlarda ACOP çözeltileri kullanılarak DPV tekniği ile yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen kalibrasyon grafiklerini göstermektedir. Burada çizilen grafikler incelendiğinde korelasyon katsayısı en iyi ve pik akımı en yüksek olan pH 2,0 BR tampon çözeltisinin kullanılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

4.3.6.2. DPV Tekniği ile PolyGly/PGE Yüzeyinde Farklı Konsantrasyonlarda ACOP Çözeltileri Kullanılarak Kalibrasyon Grafiğinin Oluşturulması

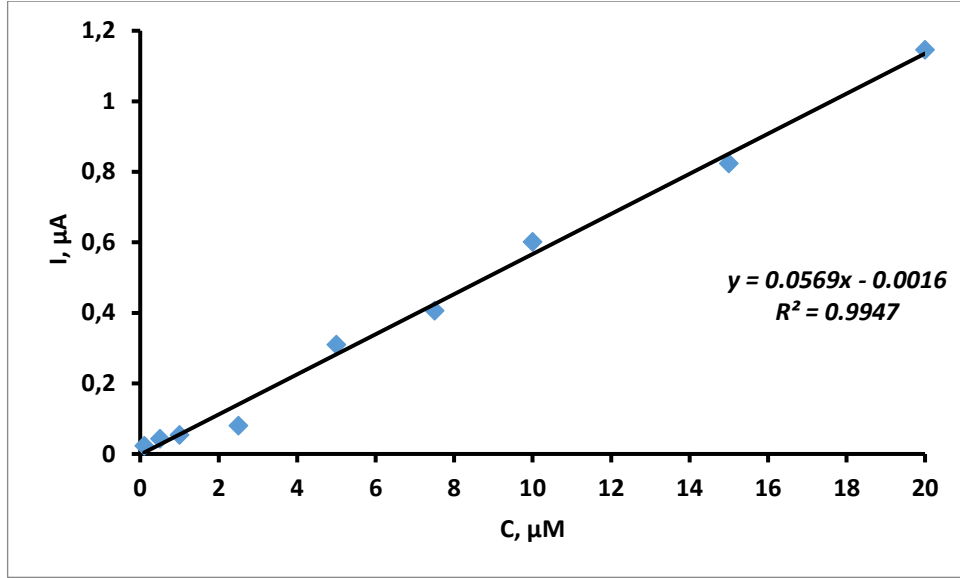
Optimum pH belirlendikten sonra PolyGly/PGE kullanılarak ACOP için konsantrasyon çalışması yapılmıştır. pH 2,0'de BR tampon çözeltisi içerisinde 1,0 mM ACOP çözeltisi hazırlanmıştır. Hazırlanan stok çözeltiden seyreltme yoluyla 20, 15, 7,5, 5, 2,5 ve 1 μ M olmak üzere farklı konsantrasyonlarda çözeltiler hazırlanmıştır.



Şekil 4.68. PolyGly/PGE yüzeyinde BR pH 2,0 içerisinde farklı konsantrasyonlarda hazırlanan ACOP için alınan DPV voltamogramları. a) 0,1, b) 0,5, c) 1, d) 2,5, e) 5 f) 7,5, g) 10, h) 15, i) 20 μ M. DPV değişkenleri: frekans 25 Hz, adım gerilimi 1 mV, adım potansiyeli 50 mV

Şekil 4.68 incelendiğinde, DPV tekniği kullanılarak +0,2/+0,7 V potansiyel aralığında PolyGly/PGE yüzeyinde ACOP çözeltilerinin 0,1 μ M konsantrasyona kadar tayin edilebileceği görölmektedir.

Elde edilen DPV voltamogramlarından değişen konsantrasyonlara karşı ölçölen pik akımı değerleri kullanılarak kalibrasyon grafiği çizilmiştir. Şekil 4.69'da verilen kalibrasyon grafiği 0,1-20 μ M konsantrasyon aralığında çizilmiştir.



Şekil 4.69. Konsantrasyona karşılık pik akımı değerleriyle çizilen kalibrasyon grafiği

Şekil 4.69'dan derişime karşı pik akım değerleri kullanılarak çizilen kalibrasyon grafiğine göre elde edilen doğru denkleminin eşitliği aşağıdaki gibidir.

$$I_{pa}(\mu A) = 0,0569 \mu M \times [ACOP] - 0,0016 ; R^2 = 0,9947 \quad (4.13)$$

Denklem 4.13'e göre ACOP konsantrasyonu (mM); I_p , DPV pik akımı (μA); R korelasyon katsayısı. Elde edilen kalibrasyon grafiği yardımıyla gözlenebilirlik sınırı $LOD = 3,3 (SD/eğim)$ ve en düşük tayin sınırı $LOQ = 10 (SD/eğim)$ formülleri kullanılarak hesaplanmıştır. Hesaplamalara göre LOD değeri $0,76 \mu M$ ve LOQ değeri $2,3 \mu M$ 'dir.

Çizelge 4.1. ACOP tayini için çalışmalarımızda kullanılan yöntem ve diğer analitik tekniklerle karşılaştırması

Yöntem	Doğrusal aralık	LOD	LOQ	Referans
Kolorimetri	30-300 $\mu g/mL$	8,4 $\mu g/mL$	28,1 $\mu g/mL$	Jain ve arkadaşları, 2021
HPLC	20-600 $\mu g/mL$	6,56 $\mu g/mL$	19,897 $\mu g/mL$	Ibrahim ve arkadaşları, 2021
TLC	5-30 $\mu g/spot$	1,50 $\mu g/spot$	4,54 $\mu g/spot$	Ibrahim ve arkadaşları, 2021
Kemilüminesans	6,04-60,4 $\mu g/mL$	3,779 $\mu g/mL$	-	aİranifam ve arkadaşları, 2019
Floresans	0,15-3,0 $\mu g/mL$	0,045 $\mu g/mL$	0,136 $\mu g/mL$	Abdallah ve arkadaşları, 2022
DPV	0,0151-0,320 $\mu g/mL$	0,114 $\mu g/mL$	0,347 $\mu g/mL$	Çalışmamız

Çizelge 4.2'de gösterildiği gibi, ACOP tayini için çalışmalarımızda kullanılan farklı elektrotlar karşılaştırılmıştır.

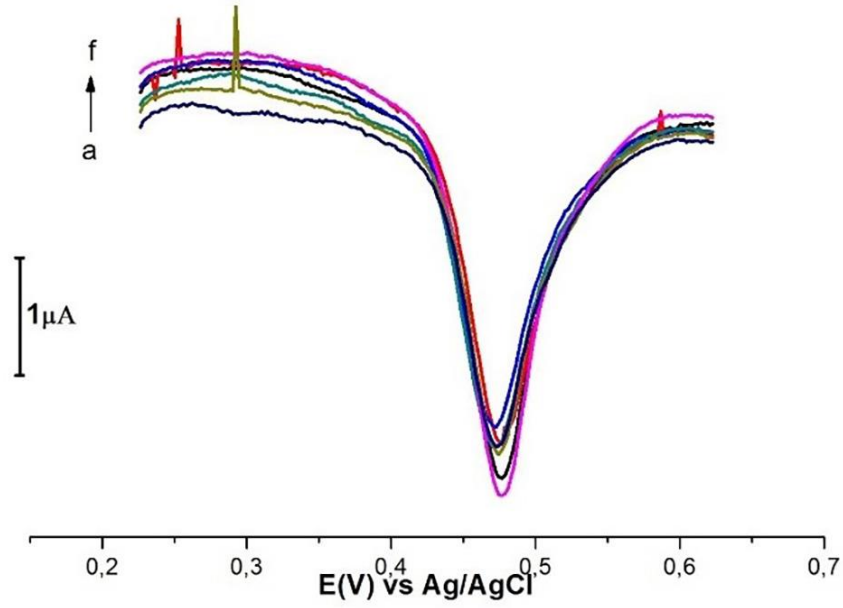
Çizelge 4.2. ACOP tayini için çalışmalarımızda kullanılan elektrotların karşılaştırması

	Tampon Çözelti	Elektrot	Yöntem	Doğrusal Aralık	LOD	LOQ	R ²
Gu	BR pH 5,0	rGu/GC	DPV	2,5-20 µM	1,9 µM	6,01 µM	0.9931
	BR pH 2,0	rGu/PGE	DPV	2,5-35 µM	1.6 µM	4.9 µM	0.9947
Txa	BR pH 3,0	rTxa/GC	DPV	25-80 µM	4.7 µM	14.2 µM	0.9956
	BR pH 11,0	rTxa/PGE	DPV	15-50 µM	4 µM	12.3 µM	0.9924
Gly	BR pH 5,0	PolyGly/GC	DPV	0.075-20 µM	0.02 µM	0.06 µM	0.9927
	BR pH 2,0	PolyGly/PGE	DPV	0.1-20 µM	0.04 µM	0.13 µM	0.9947

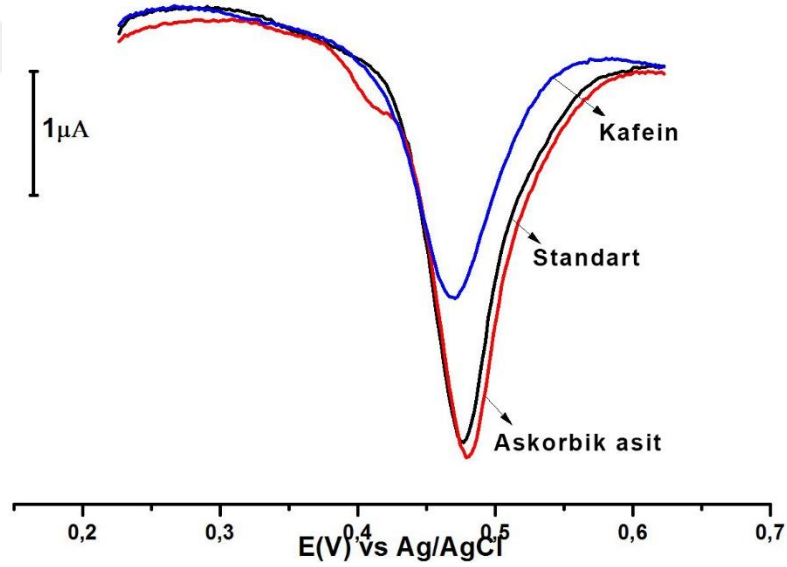
4.3.7. İnterferans Etkisi

Literatür taraması yapıldığında ACOP tayinini etkileyebilecek interferanslar için, 50 µM ACOP içeren bir çözeltiye çeşitli iyonlar ve moleküller eklenerek interferans etkisi aynı deneysel koşullar altında test edilmiştir.

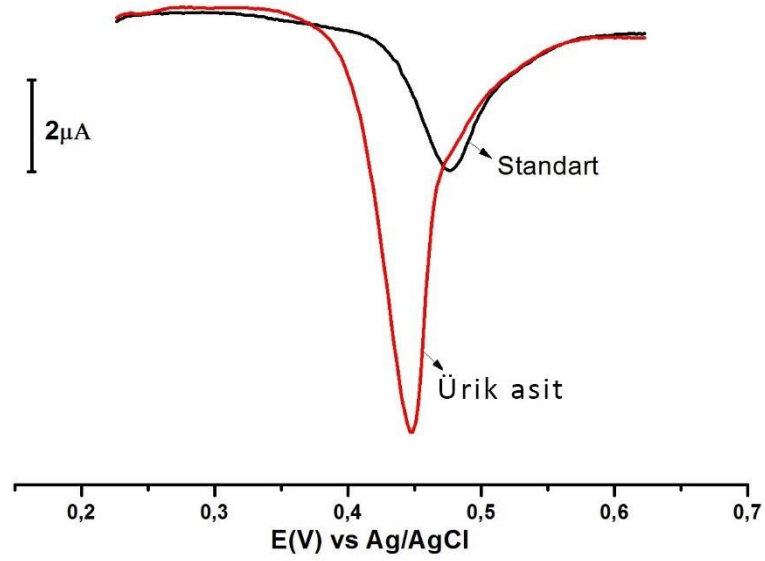
PolyGly/GC elektrot yüzeyinde interferans etkisini inceleyebilmek için, BR tampon çözeltisi (pH 3,0) içerisinde hazırlanan 50 µM ACOP çözeltisine 100 kat K⁺, Na⁺, Mg²⁺, Ca²⁺, NO₃⁻, Cl⁻, 10 kat askorbik asit, kafein, ürik asit ve dopamin eklenerek modifiye elektrotun performansı test edilmiştir. Şekil 4.70, 4.71, 4.72 ve 4.73' te ACOP pik akımının interferans etkisinden az etkilendiğini görülmüştür.



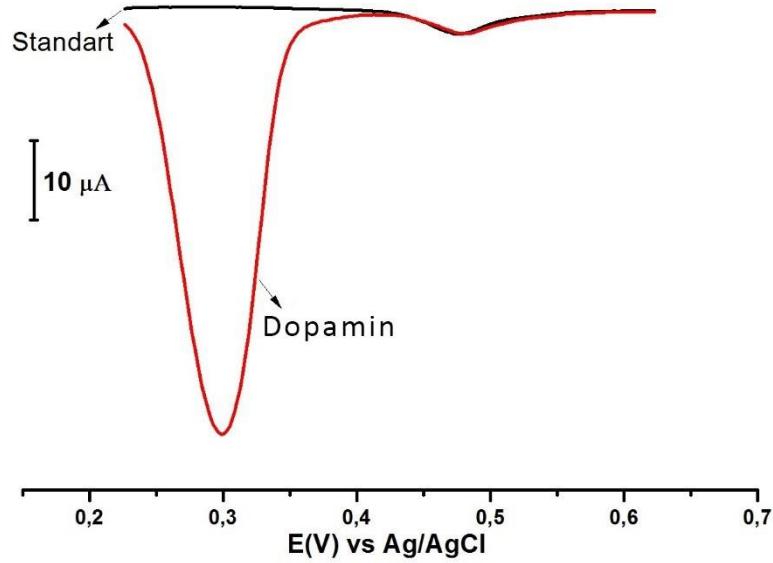
Şekil 4.70. PolyGly/GC elektrot yüzeyinde BR pH 3,0 içerisinde hazırlanan ACOP + K^+ , Na^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , NO_3^- , Cl^- için alınan DPV voltamogramları. DPV değişkenleri: frekans 25 Hz, adım gerilimi 1 mV, adım potansiyeli 50 mV



Şekil 4.71. PolyGly/GC elektrot yüzeyinde BR pH 3,0 içerisinde hazırlanan ACOP+kafein ve askorbik asit için alınan DPV voltamogramları. DPV değişkenleri: frekans 25 Hz, adım gerilimi 1 mV, adım potansiyeli 50 mV



Şekil 4.72. PolyGly/GC elektrot yüzeyinde BR pH 3,0 içerisinde hazırlanan ACOP+ürük asit için alınan DPV voltamogramları. DPV değişkenleri: frekans 25 Hz, adım gerilimi 1 mV, adım potansiyeli 50 mV



Şekil 4.73. PolyGly/GC elektrot yüzeyinde BR pH 3,0 içerisinde hazırlanan ACOP+dopamin için alınan DPV voltamogramları. DPV değişkenleri: frekans 25 Hz, adım gerilimi 1 mV, adım potansiyeli 50 mV

Çizelge 4.3'te ACOP çözeltisi ve ACOP'a eklenen $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$, KCl, KNO_3 , $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$, NaNO_3 , NH_4Cl , askorbik asit, kafein, dopamin, ürik asit'in pik akımı değerleri gösterilmiştir.

Çizelge 4.3. ACOP tayini için interferans etkiler

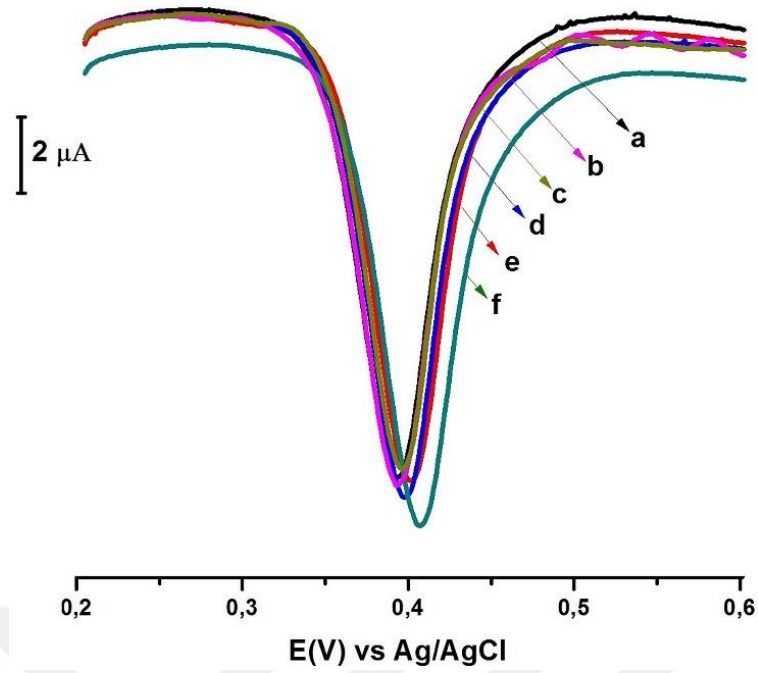
Madde	ACOP pik akımı μA	Pik akımı μA	Farklılık	% Etki
$\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$	6	5,725	0,275	-4,58
KCl	6	5,581	0,419	-6,98
KNO_3	6	5,75	0,25	-4,16
$\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$	6	6,16	-0,16	+2,66
NaNO_3	6	5,821	0,179	-2,98
NH_4Cl	6	5,737	0,263	-4,38
Askorbik Asit	6	6,14	-0,14	+2,33
Kafein	6	4,843	1,157	-19,28
Dopamin	6	6,1	-0,1	+1,66
Ürik asit	6	11,83	-5,83	+97,16

4.3.8. Pediatrik Şuruplarda DPV Tekniği ile ACOP Tayininin Yapılması

Pediatrik şuruplarda ACOP tayini için (uygun modifiye elektrot, farklı destek elektrolit, uygun pH) alınan altı farklı markada bulunan pediatrik şuruplar için elde edilen DPV voltamogramları üst üste çakıştırılmıştır. Çalışmada Parol, Minoset, Calpol, Tylo, Minamol, Calpol 6 Plus pediatrik şurup numuneleri kullanılmıştır. Belirlenen optimum şartlar altında, destek elektrolit içerisinde pediatrik şuruplardan $5,0 \times 10^{-5}$ M hazırlanan ACOP'a ait elde edilen DPV voltamogramları üst üste çakıştırılmıştır.

Çok yoğun kıvamda olan pediatrik şuruplardan 1 mL alınarak ve BR tamponu (pH 3,0) ilave edilerek 10 mL'ye tamamlanmıştır. Daha sonra önceki hazırlanmış olduğumuz çözeltilerden belli bir hacim alınarak $5,0 \times 10^{-5}$ M konsantrasyon elde için BR tampon çözeltisi pH 3,0 ilave edilerek hacimleri tekrar 10 mL'ye kadar seyreltilmek suretiyle hazırlanmıştır.

Modifiye edilen PolyGly/GC elektrot yüzeyinde $5,0 \times 10^{-5}$ M ACOP içeren pediatrik şuruplar kullanılarak +0,2/+0,6 V potansiyel aralığında DPV tekniği ile voltamogramlar alınmıştır (Şekil 4.74).



Şekil 4.74. Pediatrik şuruplar içerisinde bulunan ACOP tayini için DPV tekniği ile alınan voltamogramlar. DPV değişkenleri: frekans 25 Hz, adım gerilimi 1 mV, adım potansiyeli 50 mV

Çizelge 4.4'te pediatrik şuruplarda ACOP tayini için elde edilen sonuçlar gösterilmiştir. Sonuçlar istenilen doğrultuda ve üretici tarafından belirlenen konsantrasyon değeri ile uyumludur.

Çizelge 4.4. Pediatrik şurup örneklerinde ACOP tayini için DPV tekniklerinden alınan sonuçlar

Numune	Eklenen (μM)	Bulgu (μM)	Geri kazanım (%)
Minamol	50	49,09	98,19
Tylol	50	47,66	95,33
Calpol 6 plus	50	48,58	97,16
Calpol	50	50,66	101,32
Minoset	50	48,58	97,16
Parol	50	49,99	99,99

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Doktora tez çalışması olarak yapılan bu çalışmada GC ve PGE elektrotların yüzeyleri modifiye edilerek ateş düşürücü etkiye sahip olan ACOP'un kantitatif tayini farklı elektroanalitik teknikler kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışmada, GC elektrot yüzeyine 1,0 mM Gu çözeltisi kullanılarak CV tekniği ile +0,5 V/+1,7 V potansiyel aralığında, 100 mV s⁻¹ tarama hızında ve 20 döngülü olarak dönüşümlü voltamogramlar alınmış ve yüzeyde Gu modifikasyonu gerçekleştirildikten sonra GC elektrot yüzeyinde indirgenme yapmak için 0,1 M HCl ortamında 0/-1,2 V potansiyel aralığında, 100 mV s⁻¹ tarama hızında 5 döngülü CV voltamogramı alınmıştır. PGE elektrot yüzeyine 1,0 mM Gu çözeltisi kullanılarak CV tekniği ile +0,6/+1,8 V potansiyel aralığında, 100 mV s⁻¹ tarama hızında ve 10 döngülü olarak dönüşümlü voltamogram alınmış ve modifikasyon gerçekleştirildikten sonra PGE elektrot yüzeyinde indirgenme yapmak için 0,1 M HCl ortamında 0/-1,1 V potansiyel aralığında, 100 mV s⁻¹ tarama hızında 5 döngülü CV voltamogramı alınmıştır.

1,0 mM Txa çözeltisi kullanılarak CV tekniği ile +0,5 V/+2,0 V potansiyel aralığında, 100 mV s⁻¹ tarama hızında ve 10 döngülü olarak Txa molekülünün GC elektrot yüzeyine elektrokimyasal modifikasyonu gerçekleştirilmiştir. Modifikasyon sonrası GC elektrot yüzeyinde indirgenme yapmak için 0,1 M HCl ortamında 0/-1,2 V potansiyel aralığında, 100 mV s⁻¹ tarama hızında 5 döngülü CV voltamogramı alınmıştır. PGE elektrot yüzeyine 1,0 mM Txa çözeltisi kullanılarak CV tekniği ile +0,5/+1,9 V potansiyel aralığında 100 mV s⁻¹ tarama hızında ve 10 döngülü olarak elektrokimyasal modifikasyon yapılmıştır. Modifikasyon gerçekleştirildikten sonra PGE elektrot yüzeyinde indirgenme yapmak için 0,1 M HCl ortamında 0/-1,1 V potansiyel aralığında, 100 mV s⁻¹ tarama hızında 5 döngülü CV voltamogramı alınmıştır.

GC elektrot yüzeyine Gly modifiye etmek için 1,0 mM Gly çözeltisi kullanılarak CV tekniği ile -0,4 V/+2,0 V potansiyel aralığında, 100 mV s⁻¹ tarama hızında ve 10 döngülü olarak dönüşümlü voltamogramlar alınmıştır. PGE elektrot yüzeyine Gly modifiye etmek için ise 1,0 mM Gly çözeltisi kullanılarak CV tekniği ile +0,5/+1,9 V potansiyel aralığında 100 mV s⁻¹ tarama hızında ve 10 döngülü olarak dönüşümlü voltamogramlar alınmıştır.

Yapılan tüm çalışmalarda hem GC elektrot hem de elektroaktif bir yüzeye sahip olan PGE elektrot kullanılmıştır. Gu, Txa ve Gly modifiye GC ve PGE elektrotların yüzeyleri CV tekniği ile hazırlandıktan sonra, elde edilen sensör elektrotlar genel olarak CV ve EIS teknikleri ile karakterize edilmiştir.

CV ve EIS tekniklerine ilave olarak modifiye elektrotların SEM görüntüleri alınarak çıplak elektrotlar ile modifiye elektrotlar kıyaslanmıştır.

LSV tekniği ile farklı tarama hızlarında Gu, Txa ve Gly çözeltileri içerisinde GC ve PGE elektrot yüzeylerine potansiyel uygulanmış, bu sayede moleküllerin elektrot yüzeyine difüzyon kontrollü olarak ulaşım ulaşımadığı araştırılmıştır. Randles-Sevcik eşitliğine göre pik akımları ile tarama hızlarının karekökleri arasında çizilen grafiğin doğrusal olması Gu, Txa ve Gly moleküllerinin GC ve PGE elektrot yüzeylerine difüzyon kontrollü olarak ulaştığını göstermiştir.

Bu çalışmalara ilave olarak destek elektrolit çözeltisinin pH'sının pik akımı üzerine etkileri dikkatli bir şekilde araştırılmıştır. BR tampon çözeltisi kullanılarak farklı pH değerlerinde çalışmalar yapılmış ve sensör elektrotlar için optimum pH'lar belirlenmiştir. Sonuçlara göre en uygun ortama korelasyon katsayısı en iyi ve pik akımı en yüksek olan pH değerlerine bakılarak karar verilmiştir.

Gu modifiye GC elektrot için optimum pH 5,0 ve PGE için ise 2,0 olarak belirlenmiştir. Gu modifiye GC elektrot ve PGE için çalışma aralıkları sırasıyla 2,5-20 μM ve 2,5-35 μM olarak belirlenmiştir. Öyle ki rGu/GC elektrot yüzeyinde standart hazırlanan çözeltilerden seyreltme yöntemi kullanılarak 2,5-20 μM arasında çizilen kalibrasyon grafiği ile gözlenebilirlik sınırı (LOD) ve tayin sınırı (LOQ) değerleri sırasıyla 1,9 μM ; 6,01 μM ($R^2=0,9931$) olarak belirlenmiştir. rGu/PGE elektrot yüzeyinde standart hazırlanan çözeltilerden seyreltme yöntemi kullanılarak 2,5-35 μM arasında çizilen kalibrasyon grafiği ile LOD ve LOQ değerleri sırasıyla, 1,6 μM ; 4,9 μM ($R^2=0,9947$) olarak belirlenmiştir.

Txa modifiye edilmiş GC elektrot için optimum pH 3,0 ve PGE için ise 11,0 olarak belirlenmiştir. Txa modifiye GC elektrot ve PGE için çalışma aralıkları sırasıyla 25-80 μM ve 15-50 μM olarak belirlenmiştir. Öyle ki rTxa/GC elektrot yüzeyinde standart hazırlanan çözeltilerden seyreltme yöntemi kullanılarak 25-80 μM arasında çizilen kalibrasyon grafiği ile LOD ve LOQ değerleri sırasıyla, 4,7 μM ; 14,2 μM ($R^2=0,9956$) olarak belirlenmiştir. Standart hazırlanan çözeltilerden seyreltme yöntemi kullanılarak rTxa/GC elektrot yüzeyinde 15-50 μM arasında çizilen kalibrasyon grafiği ile LOD ve LOQ değerleri sırasıyla, 4 μM ; 12,3 μM ($R^2=0,9924$) olarak belirlenmiştir.

Gly modifiye GC elektrot için optimum pH 5,0 ve PGE için 2,0 olarak belirlenmiştir. BR tampon çözeltisi pH 5,0 içerisinde hazırlanan ACOP çözeltileri ile DPV tekniği kullanılarak PolyGly/GC elektrot yüzeyinde 0,075-20 μM arasında çizilen kalibrasyon grafiği kullanılarak LOD ve LOQ değerleri sırasıyla, 0,02 μM ; 0,06 μM ($R^2=0,9927$) olarak belirlenmiştir. BR tampon çözeltisi pH 2,0 içerisinde hazırlanan ACOP çözeltileri ile DPV tekniği kullanılarak PolyGly/PGE elektrot yüzeyinde 0,1-20 μM arasında çizilen kalibrasyon grafiği kullanılarak LOD ve LOQ değerleri sırasıyla, 0,04 μM ; 0,013 μM ($R^2=0,9947$) olarak belirlenmiştir.

Yapmış olduğumuz çalışmalar sonucunda kullanılan DPV tekniğinin Gu, Txa ve Gly ile modifiye edilmiş GC ve PGE sensör elektrotların ACOP'un kantitatif tayininde kullanılabilecek etkili bir yöntem olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Pediyatrik şuruplardaki ACOP'un analizi için voltametrik teknikler kullanılarak ekonomik bir yöntem geliştirilmiştir.

GC elektrotlarla yapılan çalışmalara ek olarak karbon temelli, ekonomik, tek kullanımlık, yenilenebilir, geniş alana ve elektroaktif yüzeye sahip olan PGE sensör elektrotlar kullanılmıştır.

PolyGly/GC elektrotun sensör elektrot olarak kullanıldığı çalışmada pediyatrik şuruplarda ACOP tayini yapılırken interferans etkileri incelenmiş ve $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ %4,58; KCl %6,98; KNO_3 %4,10; $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$ %2,66; NaNO_3 %2,98; NH_4Cl %4,38; askorbik asit %2,33; kafein %19,28 ve dopamin %1,66 etki sonuçlarına ulaşılmıştır.

Yapılan çalışma sonuçlarına göre voltametrik teknikler kullanılarak, pediyatrik şurupların içerisinde bulunan ACOP'un kolay, hızlı ve başarılı bir şekilde tayin edildiği gözlemlenmiştir.

Yine bu çalışma sayesinde içerisinde eser miktarda ACOP bulunan örneklerde herhangi bir ön işleme (ekstraksiyon vb.) tabi tutulmaksızın ACOP'un kalitatif ve kantitatif olarak tayin edilmesi için voltametrik teknikler ortaya konulmuştur.

Bu çalışmalarımızın sonucunda ACOP'un bulunduğu ilaçlarda (tablet, şurup ve iğne) ve kan numunelerinde geliştirdiğimiz yöntem ve sensör elektrotlar ile ACOP'un tayin edebileceği gösterilmiştir.

6. KAYNAKLAR

- Abdallah, N., Fathy, M., Tolba, M., El-Brashy, A. and Ibrahim, F., 2022, Innovative localized surface plasmon resonance sensing technique for a green spectrofluorimetric assay of ketoprofen, paracetamol and chlorzoxazone in pharmaceutical preparations and biological fluids, *RSC Adv.*, 12, 33540.
- Adataş, C., 2011, Parasetamol tablet preparatlarından etkin maddesinin yüksek performanslı sıvı kromatografisi yöntemi ile belirlenmesi, Yüksek lisans Tezi, *Yakın Doğu Üniversitesi*, Lefkoşa, 2-7.
- Akhgar, M., Beitollahi, H., Salari, M., Karimi-Maleh, H. and Zamani, H., 2012, Fabrication of a sensor for simultaneous determination of norepinephrine, acetaminophen and tryptophan using a modified carbon nanotube paste electrode, *Anal. Methods*, 4, 259.
- AKTAŞ, Ö., 2013, Asetaminofen ile toksik hepatit oluşturulan ratlarda L-karnitin lipit peroksidasyonu ve oksidan stres üzerine etkisi, Uzmanlık Tezi, *Trakya Üniversitesi*, Edirne, 1-66.
- Alagarsamy, P., Settu, R., Chen, S., Chen, T., Hong, I. and Rao, M., 2018, Amperometric determination of acetaminophen (paracetamol) using graphene oxide modified glassy carbon electrode, *Int. J. Electrochem. Sci.*, 13, 7930-7938.
- Alagarsamy, P., Settu, R., Chen, S., Chen, T., Hong, I. and Rao, 2018, M., Amperometric Determination of Acetaminophen (paracetamol) Using Graphene Oxide Modified Glassy Carbon Electrode, *Int. J. Electrochem. Sci.*, 13, 7930 – 7938.
- Alatawi, H., Hogan, A., Albalawi, I., O'Sullivan-Carroll, E., Wang, Y. and Moore, E., 2022, Fast determination of paracetamol and its hydrolytic degradation product p-aminophenol by capillary and microchip electrophoresis with contactless conductivity detection, *Electrophoresis*, 43, 857–864.
- Alves, J. and Poppi, R., 2009, Simultaneous determination of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine using solid-phase molecular fluorescence and parallel factor analysis, *Analytica Chimica Acta*, 642 (1–2), 212-216.
- Archer, C. and Richardson, R., 1980, An improved colorimetric method for the determination of plasma paracetamol, *Ann Clin Biochem*, 17, 45-46.
- Armağan B., 2022, Parasetamol'ün camsı karbon ve kalem grafit elektrotlar yüzeyinde kantitatif tayini için voltametrik tekniklerin kullanımı, Yüksek lisans Tezi, *Necmettin Erbakan Üniversitesi*, Konya, 4-7.
- Awad, M., Sayqal, A., Pashameah, R., Hameed, A., Morad, M., Alessa, H., Shah, R. and Kassem, M., 2021, Enhanced paracetamol oxidation and its determination using electrochemically activated glassy carbon electrode, *Int. J. Electrochem. Sci.*, 16, 150864.

- Bailey, D., 1982, Colorimetry of serum acetaminophen (paracetamol) in uremia, *Clin Chem.*, 28 (1), 187-190.
- Barreswil, 1861, Sur le blanc d'ablette qui sert à la fabrication des perles fausses, *Comptes rendus*, 53, 246.
- Barros, C., Silva, A., Mizael, J., and Oshima-Franco, Y., 2021, Use of different matrices to construct the standard curve for the paracetamol dosage by visible spectrophotometry. *J Bras Patol Med Lab.*, 57, 1-7.
- Becht, A., Schollmayer, C., Monakhova, Y. and Holzgrabe, U., 2021, Tracing the origin of paracetamol tablets by near-infrared, mid-infrared, and nuclear magnetic resonance spectroscopy using principal component analysis and linear discriminant analysis. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 413, 3107–3118.
- Belal, T., Awad, T. and Clark, C., 2009, Determination of paracetamol and tramadol hydrochloride in pharmaceutical mixture using HPLC and GC–MS, *Journal of Chromatographic Science*, 47, 849-854.
- Benjamin A., Dvir, G., Steve, P., Lia, A., 2017, Light manipulation by guanine crystals in organisms: biogenic scatterers, mirrors, multilayer reflectors and photonic crystals, *Advanced Functional Materials*, 27 (6), 1603514.
- Berzelius, Jacob, 1848, Jahres-Bericht über die Fortschritte der Chemie und Mineralogie (Annual Report on the Progress of Chemistry and Mineralogy), 47, Tübingen, (Germany): *Laupp*, 654.
- Borahan, T., Unutkan, T., Şahin, A. and Bakırdere, S., 2019, A rapid and sensitive reversed phase-HPLC method for simultaneous determination of ibuprofen and paracetamol in drug samples and their behaviors in simulated gastric conditions, *Separation Science*, 42 (3), 678-683.
- Boussingault, 1838, "Sur la composition du sucre de gélatine et de l'acide nitro-saccharique de Braconnot" [On the composition of sugar of gelatine and of nitro-glucuric acid of Braconnot], *Comptes Rendus* (in French), 7, 493–495.
- Braconnot, H., 1820, "Sur la conversion des matières animales en nouvelles substances par le moyen de l'acide sulfurique" [On the conversion of animal materials into new substances by means of sulfuric acid], *Annales de Chimie et de Physique. 2nd series*, (in French), 13, 114.
- Cakir, K., Erkmen, C., Uslu, B. and Gunden Goger, N., 2019, Quantitative determination of paracetamol, caffeine and codeine phosphate in pharmaceutical dosage forms by using capillary electrophoresis method, *Rev. Roum. Chim.*, 64(9), 801-808.
- Camargo, J., Andreotti, I., Kalinke, C., Henrique, J., Bonacin, J. and Janegitz, B., 2020, Waterproof paper as a new substrate to construct a disposable sensor for the electrochemical determination of paracetamol and melatonin, *Talanta*, 208, 120458.

- Celma, C., Allué, J.A., Pruñonosa, J., Peraire, C. and Obach, R., 2000, Simultaneous determination of paracetamol and chlorpheniramine in human plasma by liquid chromatography–tandem mass spectrometry, *Journal of Chromatography, A*, 870 (1–2), 77-86.
- Cortina-Puig, M., Gallart-Ayala, H. and Lacorte, S., 2012, Liquid Chromatography Coupled to Electrochemical Detection and Mass Spectrometry for the Determination of Phenolic Compounds in Food and Beverages, *Current Analytical Chemistry*, 8, 436.
- Demir Mülazimoğlu, A., 2009, Bazi schiff bazlarının sentezi, antibakteriyel aktivitelerinin ve elektrokimyasal davranışlarının incelenmesi, Doktora Tezi, *Selçuk Üniversitesi*, Konya, 1-153.
- Dinç, E., Ertekin, Z., and Ünal, N., 2020, Three-way analysis of pH-UV absorbance dataset for the determination of paracetamol and its pK_a value in presence of excipients, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 230, 118049.
- Durmuş, N., 2020, Yeni Karbonsu Sensör Elektrotların Hazırlanması Ve Karakterizasyonları: Antioksidanların Elektrokimyasal Analizleri, Doktora Tezi, *Necmettin Erbakan Üniversitesi*, Konya, 1-130.
- Dündar, E., 2019, Nörotransmitterlerin Tayini İçin GC, CPE ve PGE Elektrotların Sensör Elektrotlar Olarak Kullanılabilirliklerinin İncelenmesi, Doktora Tezi, *Necmettin Erbakan Üniversitesi*, Konya, 1-117.
- Emdadi, S., Sorouraddin, M. and Denanny, L., 2021, Enhanced chemiluminescence determination of paracetamol, *Analyst*, 146, 1326-1333.
- Ensafi, A., Ahmadi, N., Rezaei, B. and Abarghoui, M., 2015, A new electrochemical sensor for the simultaneous determination of acetaminophen and codeine based on porous silicon/palladium nanostructure, *Talanta*, 134, 745-753.
- Ensafi, A., Ahmadi, N., Rezaei, B. and Abarghoui, M., 2015, A new electrochemical sensor for the simultaneous determination of acetaminophen and codeine based on porous silicon/palladium nanostructure, *Talanta*, 134, 745-753.
- Erfidan, M., 2015, Farelerde parasetamol ile indüklenen akut karaciğer hasarı üzerinenarin, Yüksek lisans Tezi, *Afyon Kocatepe Üniversitesi*, Afyonkarahisar, 1-4.
- Erfidan, M., 2016, Farelerde Parasetamol İle İndüklenen Akut Karaciğer Hasarı Üzerine Narin (Punica Granatum L.) Etkileri, Yüksek Lisans Tezi, *Afyon Kocatepe Üniversitesi*, Afyon, 1-70.
- Ertürk, Z., 2022, Kolinerjik agonist karbakolün farede parasetamolün neden olduğu deneysel hepatotoksositeye etkisi, Doktora Tezi, *Hacettepe Üniversitesi*, Ankara, 7-8.

- Eustaquio, A., Blanco, M., Jee, R.D. and Moffat, A.C., 1999, Determination of paracetamol in intact tablets by use of near infrared transmittance spectroscopy, *Analytica Chimica Acta*, 383 (3), 283-290.
- Evy and Matthew, 1999, NH₄CN Polimerizasyonlarından Guanin Elde Edilmesi, *Journal of Molecular Evolution*, 49 (2), 165-168.
- Farid, J., M.Mostafa,N., M.Fayez, Y., M.Essam, H. and M.ElTanany, B., 2022, Chemometric quality assessment of paracetamol and phenylephrine hydrochloride with paracetamol impurities; comparative UV-spectrophotometric implementation of four predictive models, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 265, 120308.
- Feyisa, T., Kitte, S., Yenealem, D. and Gebretsadik, G., 2020, Simultaneous electrochemical determination of paracetamol and caffeine using activated glassy carbon electrode, *Anal. Bioanal. Electrochem*, 12 (1), 93-106.
- Goyal, R. and Singh, S., 2006, Voltammetric determination of paracetamol at C60-modified glassy carbon electrode, *Electrochimica Acta*, 51 (15), 3008-3012.
- Guio, L. L. M., Coutinho, L. O., Cavalcante, V., Ferreira, A., Amorim, Z. B. and Ribeiro, J. S., 2021, Prediction of caffeine in tablets containing acetylsalicylic acid, dipyron, and paracetamol by near-infrared spectroscopy, raman scattering, and partial least squares regression, *Journal of Applied Spectroscopy*, 88, 772–780.
- Habibi, B., Jahanbakhshi, M. and Pournaghi-Azar, M., 2011, Simultaneous determination of acetaminophen and dopamine using SWCNT modified carbon–ceramic electrode by differential pulse voltammetry, *Electrochimica Acta*, 56, 2888–2894.
- Hall J., 1998, Glycine, *Journal of parenteral and enteral nutrition*, 22, 6, 393.
- Hanabaratti, R., Tuwar, S., Sharanappa Nandibewoor, T. and Gowda, J., 2020. Fabrication and characterization of zinc oxide nanoparticles modified glassy carbon electrode for sensitive determination of paracetamol, *Chemical Data Collections*, 30, 100540.
- Harisha, K.V., Kumara Swamy, B.E. and Ebenso, Eno E., 2018, Poly (glycine) modified carbon paste electrode for simultaneous determination of catechol and hydroquinone: A voltammetric study, *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 823, 730.
- Harvey, D.T., 2019, Interfacial electrochemical techniques, Depauw Üniversty Libratexts,
[https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Analytical_Chemistry/Book%3A_Analytical_Chemistry_2.1_\(Harvey\)/11%3A_Electrochemical_Methods#:~:text=The%20simplest%20division%20of%20electrochemical,electrode%20and%20the%20solution%20in](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Analytical_Chemistry/Book%3A_Analytical_Chemistry_2.1_(Harvey)/11%3A_Electrochemical_Methods#:~:text=The%20simplest%20division%20of%20electrochemical,electrode%20and%20the%20solution%20in) (Erişim: 04.01.2019).

- Horsford, E.N., 1847, Glycocoll (gelatine sugar) and some of its products of decomposition, *The American Journal of Science and Arts. 2nd series*, 3, 369–381.
- Ibrahim, H., Hamdy, A., Merey, H. and Saad, A., 2021, Dual-mode gradient HPLC and TLC densitometry methods for the simultaneous determination of paracetamol and methionine in the presence of paracetamol impurities, *Journal of AOAC International*, 104 (4), 975–982.
- Ibrahim, H., Hamdy, A., Merey, H. and Saad, A., 2021, Simultaneous determination of paracetamol, propyphenazone and caffeine in presence of paracetamol impurities using dual-mode gradient HPLC and TLC densitometry methods. *Journal of Chromatographic Science*. 59 (2), 140–147.
- Ihde, J., 1970, The Development of Modern Chemistry. *Courier Corporation*, ISBN 9780486642352.
- Iranifam, M., Tooloee, M., Rasht, G. and Lawatib, H., 2021, CuS nanoparticles-enhanced luminol-O₂ chemiluminescence reaction used for determination of paracetamol and vancomycin-, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 261, 120038.
- Iranifam, M., Khodaei, S. and Saadati, M., 2019, Chemiluminescence reaction of graphene oxide – luminol – dissolved oxygen and its application for determination of isoniazid and paracetamol, *Microchemical Journal*, 146, 850-855.
- İlkaya, F., Yılmaz, M. ve Karakuş, O., 2013, Parasetamol ve siklooksijenaz enzim inhibisyonu, *Deneyisel ve Klinik Tıp Dergisi, Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 30, 10.
- İsbir A.A., 2007, Bazı dibenzo- bis- imino podandların camsı karbon ve modifiye camsı karbon elektrotta elektrokimyasal davranışlarının incelenmesi, Doktora Tezi, *Ankara Üniversitesi*, Ankara, 1-58.
- Jain, R., Jha, R., Kumari, A. and Khatria, I., 2021, Dispersive liquid-liquid microextraction combined with digital image colorimetry for paracetamol analysis, *Microchemical Journal*, 162, 105870.
- Karaduman, B., 2017, Taramalı elektron mikroskobu ile kriminolojik saç analizi, Yüksek lisans Tezi, *Uludağ Üniversitesi*, Bura, 1-90.
- Karimi-Maleh, H., Ganjali, M., Norouzi, P. and Bananezhad, A., 2017, Amplified nanostructure electrochemical sensor for simultaneous determination of captopril, acetaminophen, tyrosine and hydrochlorothiazide, *Materials Science and Engineering: C*, 73, 472-477.
- Karimi-Maleh, H., Moazampour, M., Ahmar, H., Beitollahi, H. and Ensafi, A., 2014, A sensitive nanocomposite-based electrochemical sensor for voltammetric simultaneous determination of isoproterenol, acetaminophen and tryptophan, *Measurement*, 51, 91–99.

- Katseli, V., Economou, A. and Kokkinos, C., 2020, A novel all-3D-printed cell-on-a-chip device as a useful electroanalytical tool: Application to the simultaneous voltammetric determination of caffeine and paracetamol, *Talanta*, 208, 120388.
- Kokilambigai, K. S. and Lakshmi, K. S., 2021, Utilization of green analytical chemistry principles for the simultaneous estimation of paracetamol, aceclofenac and thiocolchicoside by UV spectrophotometry, *Green Chemistry Letters and Reviews*, 14 (1), 99–107.
- Konnur, S. and Nandibewoor, S., 2020, Electrochemical behavior of 2-aminothiazole at poly glycine modified pencil graphite electrode, *Anal. Bioanal. Electrochem*, 12 (2), 208-222.
- Levy, M., Miller, S. And Oro, J., 1999, Production of Guanine from NH_4CN Polymerizations, *J Mol Evol*, 49, 165-168.
- Li, R., Zhai, T., Zhao, L., Zhang, N., He M. and Tan, L., 2021, Preparation of poly(caffeic acid)-CoP nanoparticle film on electrode surface and sensitive voltammetric detection of acetaminophen. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 627, 127-173.
- MacKenzie, Colin, 1822, One Thousand Experiments in Chemistry: With Illustrations of Natural Phenomena; and Practical Observations on the Manufacturing and Chemical Processes at Present Pursued in the Successful Cultivation of the Useful Arts, *Sir R. Phillips and Company*, 557.
- Manjunatha, K.G., Kumara Swamy, B.E., Madhuchandra, H.D. and Vishnumurthy, K.A., 2021, Synthesis, characterization and electrochemical studies of titanium oxide nanoparticle modified carbon paste electrode for the determination of paracetamol in presence of adrenaline, *Chemical Data Collections*, 31, 100604.
- Manjunatha, K.G., Kumara Swamy, B.E., Madhuchandra, H.D. and Vishnumurthy, K.A., 2021, Synthesis, Characterization of Electrochemical Studies of Titanium oxide Nanoparticle Modified Carbon Paste Electrode for the Determination of Paracetamol in Presence of Adrenaline, *Chemical Data Collections*, 31, 100604.
- Miyakawa, S., 2000, Yüksek ısı plazmada guaninin abiyotik sentezi, *Orig Life Evol Biosph*, 30 (6), 557-66.
- Moghaddam, H.M., Tajik, S. and Beitollahi, H., 2019, Highly sensitive electrochemical sensor based on La^{3+} -doped Co_3O_4 nanocubes for determination of Sudan I content in food samples, *Food Chemistry*, 286, 191.
- Mohamed, D., Hegazy, M., Elshahed, M., Toubar S. and Helmy, M., 2018, Liquid chromatography–tandem MS/MS method for simultaneous quantification of paracetamol, chlorzoxazone and aceclofenac in human plasma: *An application to a clinical pharmacokinetic study*. *Biomedical Chromatography*, 32 (7), e4232.

- Moreira, A., Oliveira, H., Atvarsalar, T., Dias, L.T., Neto, G., Elias, A., Zagatto, G. and Kubota, L., 2005, Direct determination of paracetamol in powdered pharmaceutical samples by fluorescence spectroscopy. *Analytica Chimica Acta*, 539, (1–2), 257-261.
- Mulyasuryani, A., Tjahjanto R. and Andawiyah, R., 2019, Simultaneous voltammetric detection of acetaminophen and caffeine base on cassava starch—Fe₃O₄ nanoparticles modified glassy carbon electrode. *Chemosensors*, 7 (49), 1-11.
- Muntean, D., Porfire, A., Alecu, C., Iurian, S., Casian, T., Gavan, A., and Tomuta, I., 2021, A non-destructive NIR spectroscopic method combined with chemometry for simultaneous assay of paracetamol and caffeine in tablets, *Romanian Journal of Pharmaceutical Practice XIV*, 2 (57), 68-75.
- Murillo, J. A. and García, L. F., 1996, Application of first derivative fluorescence spectrometry to the simultaneous determination of paracetamol and salicylamide in pharmaceuticals. *Analytical Letters*, 29 (3), 423-438.
- Murray, S., and Boobis, A., 1991, Combined assay for phenacetin and paracetamol in plasma using capillary column gas chromatography—negative-ion mass spectrometry, *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 568 (2), 341-350.
- Mülazımoğlu, I. and Demir Mülazımoğlu, A., 2012, Investigation of sensitivity against different flavonoid derivatives of aminophenyl-modified glassy carbon sensor electrode and antioxidant activities, *Food Anal. Methods*, 5, 1419–1426.
- Mülazımoğlu, I., 2010, Covalent modification of a glassy carbon surface by electrochemical oxidation of 3,3'-diaminobenzidine. *Asian Journal of Chemistry*, 22 (10), 8203-8208.
- Mülazımoğlu, I., Demir Mülazımoğlu, A. and Yılmaz, E., 2011, Determination of quantitative phenol in tap water samples as electrochemical using 3,3'-diaminobenzidine modified glassy carbon sensor electrode. *Desalination*, 268, 227–232.
- Mülazımoğlu, İ. E., 2008, Camsı karbon elektrot yüzeyine çeşitli flavonoid türevlerinin modifikasyonu, yüzey karakterizasyonu, elektrokimyasal ve spektroskopik özelliklerinin incelenmesi, Doktora Tezi, *Selçuk Üniversitesi*, Konya, 1-130.
- Neşetoğlu, N., 2016, Parasetamol ve flurbiprofenin yüksek performanslı sıvı kromatografisi yöntemi ile yanyana, Yüksek lisans Tezi, *İstanbul Üniversitesi, İstanbul*, 3-4.
- Nye, Mary Jo, 1999, Before Big Science: The Pursuit of Modern Chemistry and Physics, 1800-1940. *Harvard University Press*. ISBN 9780674063822.
- Okafor, Nduka, 2016, Modern Industrial Microbiology and Biotechnology. *CRC Press*. ISBN 9781439843239.

- Okai, C., Orman, E. and Agyenim,–Boateng, A., 2016, Validation of titrimetric-UV spectrophotometric method for the simultaneous quantification of paracetamol, caffeine and ibuprofen in pharmaceutical dosage forms, *British Journal of Pharmaceutical Research*, 12 (4), 1-14.
- Orbay, A., 2013, Gümüş Elektrot Üzerinde Sodyum Borhidrür Elektroyükseltgenmesinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, *İstanbul Teknik Üniversitesi*, İstanbul, 1-47.
- Özbay, Y., 1999, EKG aritmilerini hızlı tanıma, Doktora Tezi, *Necmettin Erbakan Üniversitesi*, Konya, 10-15.
- Palakollu, V., Chiwunze, T., Liu, C. and Karpoormath, R., 2020, Electrochemical sensitive determination of acetaminophen in pharmaceutical formulations at iron oxide/graphene composite modified electrode, *Arabian Journal of Chemistry*, 13, 4350–4357.
- Palur, K., Archakam, S. and , Chemometric assisted UV spectrophotometric and RP-HPLC methods for simultaneous determination of paracetamol, diphenhydramine, caffeine and phenylephrine in tablet dosage form, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 243, 118801.
- Perera, G., Costa, M. and Mahanama, K., 2019, Development of a fluorimetric method for assessing paracetamol in pharmaceuticals tablets, *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 368, 248-253.
- Plimmer, R.H.A., 1912, The chemical composition of the proteins, Monographs on biochemistry, Part I. Analysis (2nd bas.), Londra: *Longmans, Green and Co.*, 82.
- Porada, R., Fendrych, K. and Baś, P., 2020, The Mn-zeolite/graphite modified glassy carbon electrode: fabrication, characterization and analytical applications. *Electroanalysis*, 32, 1208-1219.
- Raof, J., Baghayeri, M. and Ojani, R., 2012, A high sensitive voltammetric sensor for qualitative and quantitative determination of phenobarbital as an antiepileptic drug in presence of acetaminophen, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 95, 121–128.
- Rega N., 1998, Structure and Magnetic Properties of Glycine Radical in Aqueous Solution at Different pH Values, *American Chemical Society*, 120, 5723.
- Rizk, M., Sultan, M., Mohamed, D. and Tony, R., 2021, Simultaneous determination of dantrolene and paracetamol in human plasma by liquid chromatography tandem mass spectrometry, *Journal of Chromatography. B*, 1179, 122816.
- Ruengsitagoon, W., Liawruangrath, S. and Townshend, A., 2006, Flow injection chemiluminescence determination of paracetamol, *Talanta*, 69 (4), 976-983.
- Ruiyi, L., Haiyan, Z., Zaijun, L., Junkang, L., 2018, Electrochemical determination of acetaminophen using a glassy carbon electrode modified with a hybrid material

- consisting of graphene aerogel and octadecylamine-functionalized carbon quantum dots, *Microchimica Acta*, 185, 145, 1-9.
- Sadikoğlu, M., 2005, Camisi karbon ve modifiye edilmiş camsi karbon elektrotlar kullanılarak bazı schiff bazlarının elektrokimyasal davranışlarının incelenmesi, Doktora Tezi, *Ankara Üniversitesi*, Ankara, 1-131.
- Sadikovic, M., Nigovic, B., Juric, S. and Mornar, A., 2014, Voltammetric determination of ropinirole in the presence of levodopa at the surface of a carbon nanotubes based electrochemical sensor in pharmaceuticals and human serum, *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 733, 60–68.
- Sasal, A., Tyszczyk-Rotko, K., Chojecki, M., Korona, T. and Nosal-Wiercińska, A., 2020, Direct determination of paracetamol in environmental samples using screen-printed carbon/carbon nanofibers sensor – experimental and theoretical studies. *Electroanalysis*, 32, 1618-1628.
- Shahrokhian, S. and Rastgara, S., 2012, Construction of an electrochemical sensor based on the electrodeposition of Au–Pt nanoparticles mixtures on multi-walled carbon nanotubes film for voltammetric determination of cefotaxime, *Analyst*, 137, 2706–2715.
- Shankar, S, Shereema, R. and Rakhi, R., 2018, Electrochemical Determination of Adrenaline using MXene/Graphite composite paste electrodes, *ACS Applied Materials & Interfaces*, 1.
- Shihana, F., Dissanayake, D., Dargan, P. and Dawson, A., 2010, A modified low-cost colorimetric method for paracetamol (acetaminophen) measurement in plasma, *Clin:Toxicol (Phila)*, 48(1), 42-46.
- Silva, M., Garcia, M., Lima, J. and Barrado, E., 2006, Modified tubular electrode in a multi-commutated flow system Determination of acetaminophen in blood serum and pharmaceutical formulations, *Analytica Chimica Acta*, 573–574, 383–390.
- Singh, P., Kumar, P. and Prasad, N., 2018, Formulation and evaluation of an Anti-pyretic (Paracetamol) syrup for Paediatric, *Int. J. Res. Dev. Pharm. L. Sci*, 7(1), 2924-2930.
- Speed, D.J., Dickson, S.J., Cairns, E.R. and Kim, N.D., 2001, Analysis of Paracetamol Using Solid-Phase Extraction, deuterated internal standards, and gas chromatography-mass spectrometry, *Journal of Analytical Toxicology*, 25, 198-202.
- Srivastava, M., Ahmad, S., Singh, D. and Shukla, I., 1985, Titrimetric determination of dipyrone and paracetamol with potassium hexacyanoferrate(III) in an acidic medium, *Analyst*, 110, 735-737.
- Süzen, S., Akay, C., Tartılmış, Ş., Erdöl, R., Önal, A. And Cevheroğlu, Ş., 1998, Quantitation of acetaminophen in pharmaceutical formulations using high-performance liquid chromatography, *J. Fac. Pharm.*, Ankara 27(2), 93-100.

- Şahin, Y., Özcan, A., Ersöz, A., Özcan, A., Diltemiz, S., Şahin, M., Uysal, Ü., Say, R., 2009, Analitik Kimya, TC. Anadolu Üniversitesi Yayını No: 1945, Eskişehir, 1-247.
- Tabanlıgil, T. C., 2021, A modified pencil graphite electrode with 2-thiobarbituric acid for the efficient and cheap voltammetric sensing of 4-aminophenol in water samples and child syrup sample, *Journal of Food Composition and Analysis*, 98, 103809.
- Teker, T. and Aslanoglu, M., 2020, Sensitive and selective determination of paracetamol using a composite of carbon nanotubes and nanoparticles of samarium oxide and zirconium oxide, *Microchemical Journal*, 158, 105234.
- Thanoon, E., Raheed, L. and Hasan, I., 2021, Oxidative coupling-base reaction for the indirect spectrophotometric determination of paracetamol in drug formulations, *International Journal on Engineering, Science and Technology*, 3(1), 72-78.
- Uzun, D., 2021, Determination of paracetamol based on 3-amino-4H-1,2,4-triazole coated glassy carbon surface in pharmaceutical sample, *Electroanalysis*, 33, 1699 – 1706.
- Uzun, D., 2021, Determination of Paracetamol Based on 3-amino-4H-1,2,4- triazole Coated Glassy Carbon Surface in Pharmaceutical Sample, *Electroanalysis*, 33, 1–9.
- Üstündağ Z., 2008, Katyonlarda duyarlı modifiye elektrotların hazırlanması ve karakterizasyonu, Doktora Tezi, *Ankara Üniversitesi*, Ankara, 1-168.
- Vincent, M.T., Relli-Dempsey, 2018, A thermometric titration study of acetaminophen and sodium hypochlorite, *Ohio Dominican University*, Honors Theses.
- Wagner, O., Fischer, F. and Gautier, L., 1903, *Traité de chimie industrielle (Treatise on industrial chemistry)*, 4th ed., (Paris, France: Masson & Co.), 2, 64–65.
- Wang J., 2000, Analytical Electrochemistry, Second Ed., *John Wiley & Sons., Inc.*, New York.
- Wang, S., Xie, F., Hu, R., 2007, Carbon-coated nickel magnetic nanoparticles modified electrodes as a sensor for determination of acetaminophen, *Sensors and Actuators B*, 495–500.
- Wang, Y. and Xie, J., 2014, Simultaneous electrochemical determination of epirubicin and methotrexate in human blood using a disposable electrode modified with nano Au/MWNTs-ZnO composites, *Sensors and Actuators B*, 204, 360–367.
- Wei, Z., Guo, A., Cheng, L., Li, T., Zhang, Y. and Yang, H., 2019, Simultaneous Determination of Acetaminophen and Tyrosine Using Screen-printed Electrochemical Sensor Based on MWCNTs-doped Poly(glycine)/Poly(acrylic acid) Conducting Polymer, *Int. J. Electrochem. Sci.*, 14, 6748 – 6758.

- Wei, Z., Guo, S., Cheng, L., Li, T., Zhang, Y. and Yang, H., 2019, Simultaneous determination of acetaminophen and tyrosine using screen-printed electrochemical sensor based on MWCNTs-doped poly(glycine)/poly(acrylic acid) conducting polymers, *Int. J. Electrochem. Sci.*, 14, 6748 – 6758.
- Whitworth, M., 2008, Geisha facial, the 'latest beauty secret of Victoria Beckham, brought to the masses, *Lifestyle. Telegraph. Archived from the original* on 2008-12-05.
- Wong, A., Scontri, M., Materon, E., R.V. Lanza, M. and D.P.T. Sotomayor, M., 2015, Development and application of an electrochemical sensor modified with multi-walled carbon nanotubes and graphene oxide for the sensitive and selective detection of tetracycline, *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 757, 250.
- Yılmaz, E. and Demir Mülazımoğlu, A., 2012, Electropolymerization of 4,4'-methylenedianiline onto the gold electrode in non-aqueous medium and investigation of electrochemical and spectroelectrochemical behaviours, *Asian Journal of Chemistry*, 24 (10), 4812-4814.
- Yilmazn, B., and Ciltas, U., 2015, Determination of diclofenac in pharmaceutical preparations by voltammetry and gas chromatography methods. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 5(3), 153–160.
- Youssef, S., Mohamed, D., Hegazy, M. and Badawey, A., 2019, Analytical methods for the determination of paracetamol, pseudoephedrine and brompheniramine in Comtrex tablets, *BMC Chemistry*, 13 (78), 1-15.
- Yuan, L., Liu, J., Tan, H. and Liu, J., 2015, Fabrication of highly sensitive and selective electrochemical sensor by using optimized molecularly imprinted polymers on multi walled carbon nanotubes for metronidazole measurement, *Sensors and Actuators B*, 206, 647–652.
- Zambakjian, C. and Alhaj Sakur, A., 2020, A new validated gas chromatographic method for the simultaneous determination of ibuprofen and paracetamol in bulk and pharmaceutical dosage form, *Research J. Pharm. and Tech.*, 13 (11), 5103-5107.
- Zhai, H., Liang, Z., Chen, Z., Wang, H., Liu, Z., Zihao, Su, Z., and Zhou, Q., 2015, Simultaneous detection of metronidazole and chloramphenicol by differential pulse stripping voltammetry using a silver nanoparticles/ sulfonate functionalized graphene modified glassy carbon electrode, *Electrochimica Acta*, 171, 105-113.