



**T.C.**  
**NECMETTİN ERBAKAN**  
**ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**PARASETAMOL'ÜN CAMSI KARBON VE  
KALEM GRAFİT ELEKTROTLAR  
YÜZEYİNDE KANTİTATİF TAYİNİ İÇİN  
VOLTAMETRİK TEKNİKLERİN  
KULLANIMI**

**Beyza ARMAĞAN**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Kimya Anabilim Dalı**

**Mart-2022**  
**KONYA**  
**Her Hakkı Saklıdır**

## ÖZET

### YÜKSEK LİSANS TEZİ

#### PARASETAMOL'ÜN CAMSI KARBON VE KALEM GRAFİT ELEKTROTLAR YÜZEYİNDE KANTİTATİF TAYİNİ İÇİN VOLTAMETRİK TEKNİKLERİN KULLANIMI

Beyza ARMAĞAN

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
KİMYA ANABİLİM DALI

Danışman: Prof. Dr. Ayşen DEMİR MÜLAZIMOĞLU

2022, 141 Sayfa

Yüksek Lisans Tezi olarak yapılan bu çalışmada, yaygın olarak kullanılan ağrı kesici (analjezik) ve ateş düşürücü (antipiretik) bir ilaç etken maddesi olan parasetamol'ün, farklı elektroanalitik teknikler kullanılarak camsı karbon ve kalem grafit elektrotlar yüzeyinde kantitatif tayinlerin yapılması ile elektrokimyasal sensör elektrotlar geliştirilmesi amaçlanmıştır.

4-nitroanilin molekülü dönüşümlü voltametri tekniği ile camsı karbon ve kalem grafit elektrotların yüzeyine modifiye edilip parasetamol'ün duyarlı ve seçimli olarak tayini yapılmıştır. Ayrıca çıplak yüzey halindeki kalem grafit elektrotlarda da parasetamol'ün analizi yapılmıştır. Elektroanalitik teknik olarak, dönüşümlü voltametri (CV), diferansiyel puls voltametri (DPV), kare dalga voltametri (SWV) ve kare dalga adsorptif sıyırma tekniği (SWAdsSV) kullanılmıştır. Bu tekniklerin yanı sıra modifiye camsı karbon elektrotun yüzey karakterizasyonu için elektrokimyasal impedans spektroskopisi (EIS) tekniği kullanılmıştır. Parasetamol çözeltilerinin hazırlanmasında asetat (HAc/NaAc), fosfat (PBS) ve Britton-Robinson (BR) tampon çözeltileri kullanılmıştır. Susuz ortam çözeltilerinin hazırlanmasında tetrabutylamonyum tetrafloroborat (NBu<sub>4</sub>BF<sub>4</sub>) çözeltisi kullanılmıştır. Önerilen yöntem parasetamol ilaç tabletlerine başarılı bir şekilde uygulanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Kare Dalga Voltametri, Parasetamol, Voltametrik Teknikler, Yüzey Karakterizasyonu, Yüzey Modifikasyonu

## ABSTRACT

### MS THESIS

# QUANTITATIVE DETERMINATION OF PARACETAMOL ONTO THE SURFACES OF GLASSY CARBON AND PENCIL GRAPHITE ELECTRODES USING VOLTAMMETRIC TECHNIQUES

Beyza ARMAĞAN

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

Advisor: Prof. Dr. Ayşen DEMİR MÜLAZIMOĞLU

2022, 141 Pages

In this study, which was conducted as a Master's Thesis, it was aimed to develop electrochemical sensor electrodes by making quantitative determinations of paracetamol, a commonly used pain reliever (analgesic) and antipyretic drug active ingredient, on the surface of glassy carbon and pencil graphite electrodes using different electroanalytical techniques.

4-nitroaniline molecule was modified to the surface of glassy carbon and pencil graphite electrodes with cyclic voltammetry technique and paracetamol was determined sensitively and selectively. In addition, the analysis of paracetamol in pencil graphite electrodes in bare surface was made. As the electroanalytical technique, cyclic voltammetry (CV), differential pulse voltammetry (DPV), square wave voltammetry (SWV) and square wave adsorptive stripping technique (SWAdSV) were used. In addition to these techniques, electrochemical impedance spectroscopy (EIS) technique was used for the surface characterization of the modified glassy carbon electrode. Acetate (HAc / NaAc), phosphate (PBS) and Britton-Robinson (BR) buffer solutions were used in the preparation of paracetamol solutions. Tetrabutylammonium tetrafluoroborate (NBu<sub>4</sub>BF<sub>4</sub>) solution was used in the preparation of non-aqueous media solutions. The proposed method has been successfully applied to paracetamol drug tablets.

**Keywords:** Paracetamol, Square Wave Voltammetry, Surface Characterization, Surface Modification, Voltammetric Techniques

## ÖNSÖZ

Yüksek Lisans tez çalışmamda, her konuda desteğini esirgemeyen, ihtiyaç duyduğum her türlü imkânı sağlayan, yapıcı konuşmalarıyla her zaman cesaret ve ümit veren, sorduğum her soruyu cevaplayarak bilgisini benden hiç esirgemeyen, bilgi ve deneyimleriyle beni yönlendiren, azmini ve merakını örnek aldığım danışmanım, saygıdeğer hocam Necmettin Erbakan Üniversitesi, Ahmet Keleşoğlu Eğitim Fakültesi, Kimya Eğitimi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Ayşen DEMİR MÜLAZIMOĞLU'na rehberliğinden ve anlayışından dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek Lisans tez çalışmamda, değerli öngörülerini ve isabetli yorumlarıyla kendisinden çok şey öğrendiğim, çalışmamın aşamalarında bana yol gösteren, her soruma cevap bulabildiğim, değerli bilgilerini ve görüşlerini hiçbir zaman esirgemeyen, çok değerli hocam Necmettin Erbakan Üniversitesi, Ahmet Keleşoğlu Eğitim Fakültesi, Kimya Eğitimi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. İbrahim Ender MÜLAZIMOĞLU'na sabrından ve bana da aştığı şevkinden dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam boyunca destekleri ve önerileri için değerli hocam Necmettin Erbakan Üniversitesi, Ahmet Keleşoğlu Eğitim Fakültesi, Kimya Eğitimi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Bedrettin MERCİMEK'e teşekkür ederim.

Bilgi ve tecrübesini bizden esirgemeyen, tez çalışmam boyunca önerileri ve yardımları için değerli hocam Necmettin Erbakan Üniversitesi, Ahmet Keleşoğlu Eğitim Fakültesi, Kimya Eğitimi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Ecir YILMAZ'a çok teşekkür ederim.

Ayrıca, çalışmamın aşamalarında desteğini esirgemeyen, özellikle deney çalışmalarım laboratuvarında çalışmaktan keyif aldığım, fikir paylaşımlarında bulunduğu arkadaşım Şeyma KORKMAZ'a teşekkür ederim.

Emek ve sabır isteyen bu yolda desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, bu süreçte hep yanımda olan, maddi ve manevi her zaman destekleyen sevgili annem Gülay ARMAĞAN'a, babam Nevzat ARMAĞAN'a ve kardeşim Taha ARMAĞAN'a teşekkür ve sevgilerimi sunarım.

Beyza ARMAĞAN  
KONYA-2022

# İÇİNDEKİLER

<b>ÖZET</b> .....	<b>ii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>iii</b>
<b>ÖNSÖZ</b> .....	<b>iv</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>v</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b> .....	<b>vvii</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
1.1. Parasetamol (Asetaminofen) .....	1
1.1.1. Parasetamol'ün Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri.....	1
1.1.2. Parasetamol'ün Farmakolojik Özellikleri.....	3
1.1.3. Parasetamol'ün Sentezi.....	3
1.1.4. Parasetamol'ün Farmakokinetiği .....	3
1.1.5. Parasetamol'ün Etki Mekanizması .....	4
1.1.6. Parasetamol'ün Kullanım Alanları .....	5
1.1.7. Parasetamol'ün Sakıncalı Olabilecek Durumları.....	6
1.1.8. Parasetamol'ün Yan Etkileri .....	6
1.1.9. İlaç Etkileşimleri.....	6
1.1.10. Parasetamol'ün Tedavide Kullanımı .....	7
1.1.11. Preparatları.....	8
1.1.12. Akut Zehirlenme .....	8
1.2. Elektrokimya .....	11
1.3. Elektrokimyasal Teknikler .....	12
1.3.1. Elektroanalitik Tekniklerde Kütle Aktarım Türleri .....	15
1.4. Polarografi ve Voltametri.....	16
1.4.1. Voltametrik Cihazlar.....	19
1.4.2. Voltametriye Kullanılan Temel Bileşenler .....	20
1.5. Voltametrik Teknikler .....	33
1.5.1. Dönüşümlü Voltametri (CV) .....	33
1.5.2. Puls Teknikleri.....	42
1.5.3. Sıyırma Teknikleri .....	45
1.6. Modifikasyon Metotları .....	47
1.6.1. Alkol Oksidasyonu Modifikasyonu .....	48
1.6.2. Amin Oksidasyonu Modifikasyonu .....	48
1.6.3. Diazonyum Tuzu İndirgenmesi Modifikasyonu .....	49
1.7. Modifiye Yüzeylerin Karakterizasyonu .....	50
1.7.1. Elektrokimyasal Yöntemler .....	50
1.7.2. Spektroskopik Yöntemler .....	51
1.7.3. Mikroskopik Yöntemler.....	52
<b>2. KAYNAK ARAŞTIRMASI</b> .....	<b>53</b>

<b>3. MATERYAL VE YÖNTEM.....</b>	<b>76</b>
3.1. Kullanılan Cihazlar ve Elektrokimyasal Ölçme Sistemi.....	76
3.2. GC Elektrotların Temizlenmesi ve Parlatılması .....	81
3.3. Çalışmalarda Kullanılan Elektrotların Kalibrasyonu .....	82
3.4. Yapılan Çalışmalar İçin Kullanılan Kimyasal Maddeler, Hazırlanan Çözeltiler ve Hazırlanma Şartları .....	84
3.4.1. Britton-Robinson (BR) Tampon Çözeltisinin Hazırlanması .....	85
3.4.2. Asetat (HAc/NaAc) Tamponunun Hazırlanması .....	86
3.4.3. Fosfat ( $H_2PO_4^- / HPO_4^{2-}$ ) Tamponu Hazırlanması .....	86
3.5. Farmasötik Numune Çözeltilerin Analize Hazırlanması .....	86
3.6. Deneylerde Kullanılan Elektrokimyasal Teknikler.....	87
3.6.1. Dönüşümlü Voltametri Deneyleri.....	87
3.6.2. Diferansiyel Puls Voltametri Deneyleri.....	87
3.6.3. Kare Dalga Voltametri Deneyleri .....	87
3.6.4. Elektrokimyasal İmpedans Spektroskopisi Deneyleri .....	88
<b>4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA.....</b>	<b>89</b>
4.1. 4-Nitroanilin'in GC Elektrot Yüzeyine Modifikasyonu .....	89
4.2. Karakterizasyon Çalışmaları .....	92
4.3. Parasetamol'ün AP-GC Elektrot Yüzeyinde Analitik Uygulamaları.....	97
4.3.1. Çalışmada Kullanılacak Destek Elektrolitin ve pH'ın Etkisi .....	98
4.3.2. Parasetamol'ün Konsantrasyon Çalışmaları .....	106
4.4. 4-Nitroanilin'in PGE Yüzeyine Modifikasyonu .....	117
4.5. Parasetamol'ün AP-PGE ve Çıplak PGE Yüzeylerinde Analitik Uygulamaları	118
4.5.1. Parasetamol'ün AP-PGE Yüzeyinde Konsantrasyon Çalışmaları.....	119
4.5.2. Parasetamol'ün Çıplak PGE Yüzeyinde Konsantrasyon Çalışmaları.....	120
4.5.3. Farklı Konsantrasyonlarda PAR Çözeltilerinin Çıplak PGE Yüzeyinde SWV ile Tayini ve Kalibrasyon Grafiğinin Çizilmesi.....	122
4.5.4. Biriktirme Süresinin İncelenmesi .....	125
4.5.5. Farklı Konsantrasyonlarda PAR Çözeltilerinin Çıplak PGE Yüzeyinde SWAdSV ile Tayini ve Kalibrasyon Grafiğinin Çizilmesi .....	126
4.6. Farmasötik Numune Çözeltilerin Çıplak PGE yüzeyinde SWV ve SWAdSV ile Tayini .....	130
<b>5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....</b>	<b>132</b>
<b>6. KAYNAKLAR .....</b>	<b>134</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

### Simgeler

$\alpha$	Elektrot reaksiyonunun transfer katsayısı
Ag	Gümüş
Au	Altın
$^{\circ}\text{C}$	Derece santigrat
C	Karbon
$C_0$	Ox'un ana çözelti konsantrasyonu, ( $\text{mol}/\text{cm}^3$ )
$C_y$	Y türü konsantrasyonu
D	Difüzyon katsayısı, ( $\text{cm}^2/\text{s}$ )
dk	Dakika
$E^0$	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
$\Delta E_p$	Potansiyel farkı
F	Faraday sabiti, (C/eg)
g	Gram
Hg	Cıva
I	Akım, (A)
$I_p$	Akım yoğunluğu, ( $\text{A}/\text{cm}^2$ )
$i_p$	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, ( $\text{cm}/\text{s}$ )
$k_f$	Katodik elektrot reaksiyonunun hız sabiti, ( $\text{cm}/\text{s}$ )
M	Molarite
mg	Miligram
$\text{mm}^2$	Milimetrekare
mM	Milimolar
mV	Milivolt
n	Aktarılan elektron sayısı, (eg/mol)
nM	Nanomolar
Ox	Yükseltgenen tür
Pd	Paladyum
pH	Hidronyum iyonunun p fonksiyonu
pKa	Asitlik sabiti
Pt	Platin
R	İdeal gaz sabiti, ( $\text{J}/\text{K mol}$ )
s	Saniye
t	Zaman, (s)

T	Sıcaklık, (K)
$\mu\text{m}^2$	Mikrometrekare
$\mu\text{M}$	Mikromolar
v	Tarama hızı, (V/s)
V	Volt

## Kısaltmalar

A	Karşıt elektrot
ABY	Akut böbrek yetmezliği
AdsSV	Adsorptif sıyırma voltametri
AFM	Atomik kuvvet mikroskopisi
AgCl	Gümüş klorür
AP	Aminofenil
ASV	Anodik sıyırma voltametri
BR	Britton robinson tampon çözeltisi
CA	Kronoamperometri
CC	Kronokulometri
CE	Kimyasal – Elektrokimyasal basamak
CH <sub>3</sub> CN	Asetonitril
CH <sub>3</sub> COOH	Asetik Asit
COX	Siklooksijenaz
COX-1	Selektif siklooksijenaz-1
COX-2	Selektif siklooksijenaz-2
COX-3	Selektif siklooksijenaz-3
CPE	Karbon pasta elektrot
CSV	Katodik sıyırma voltametri
CV	Dönüşümlü voltametri
DAS	Diazonyum tuzu
DME	Civa damla elektrot
DNA	Deoksiribo Nükleik asit
DPV	Diferansiyel puls voltametri
EC	Elektrokimyasal- Kimyasal basamak
ECE	Elektrokimyasal- Kimyasal – Elektrokimyasal basamak
EIS	Elektrokimyasal impedans spektroskopisi
EQCM	Elektrokimyasal kuartz kristal mikrobaleans
FCN	Ferrosen
FTIR	İnfrared Spektroskopisi
GC	Camsı karbon
GSH	Glutatyon
H <sub>3</sub>	Histamin H <sub>3</sub> reseptörü
HAc/NaAc	Asetat tamponu çözeltisi
HF <sub>4</sub>	Tetrafloroborik asit
H <sub>3</sub> BO <sub>3</sub>	Borik asit
HCF (III)	Hegzasiyanoferrat III
HCl	Hidroklorik asit
H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	Fosforik asit
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Sülfürik asit

i	Ampermetre
KCl	Potasyum klorür
$K_3Fe(CN)_6$	Potasyum ferrisiyanür
$K_4Fe(CN)_6$	Potasyum ferrosiyanür
$KH_2PO_4$	Potasyum dihidrojen fosfat
$K_2HPO_4$	Potasyum bifosfat
LOD	Alt tayin sınırı
LSV	Doğrusal taramalı voltametri
MWCNT	Çok duvarlı karbon nanotüp
NAC	Asetilsistein
4-NA	4-Nitroanilin
NaOH	Sodyum hidroksit
NAPQI	N-asetil-p-benzokinonimin
$NBu_4BF_4$	Tetrabütülamonyum tetrafloroborat
NP	Nitrofenil
NSAİİ	Non Steroidal Antiinflamatuvar İlaçlar
PAR	Parasetamol
PBS	Fosfat tamponu çözeltisi
PG	Prostaglandin
PGE	Kalem grafit elektrot
PT	Protrombin
R	Referans elektrot
rGO	İndirgenmiş grafen oksit
SCE	Doymuş kalomel elektrot
SECM	Taramalı elektrokimyasal mikroskopi
SEM	Taramalı elektron mikroskopi
SHE	Standart hidrojen elektrot
SPE	Perde baskılı elektrot
STEM	Taramalı geçirmeli elektron mikroskopi
STM	Taramalı tünelleme mikroskopi
SW	Sürgülü tel direnci
SWV	Kare dalga voltametri
SWAdsSV	Kare dalga adsorptif sıyırma voltametrisi
TEM	Geçirmeli elektron mikroskopi
W	Çalışma elektrotu
XPS	X-ışınları fotoelektron spektroskopisi
XRD	X-ışını kırınımı
XRF	X-ışını Floresans

## ŞEKİL ve ÇİZELGELER DİZİNİ

Şekil 1.1.	Parasetamol'ün molekül yapısı	2
Şekil 1.2.	Parasetamol'ün sentezi	3
Şekil 1.3.	Parasetamol'ün normal ve yüksek dozlarda alındığında vücutta metabolizasyonu	4
Şekil 1.4.	Rumack Matthew Nomogram	10
Şekil 1.5.	Basit bir potansiyostat devresi	12
Şekil 1.6.	Elektroanalitik tekniklerin sınıflandırılması	14
Şekil 1.7.	Voltametri de kullanılan farklı uyarma sinyalleri ve voltamogramların türleri	18
Şekil 1.8.	Voltametri için potansiyostat	19
Şekil 1.9.	Civa elektrotlar	23
Şekil 1.10.	a) Altın elektrot, b) Platin elektrot	24
Şekil 1.11.	Karbon pasta elektrot ve pasta karışımının elektrota doldurulması	24
Şekil 1.12.	Camsı karbon elektrot örneği	25
Şekil 1.13.	Ticari kurşun kalem (A) ve kalem-ucu grafit elektrotunun şematik gösterimi (B)	27
Şekil 1.14.	Perde baskılı elektrot örneği	28
Şekil 1.15.	Kalomel referans elektrot	30
Şekil 1.16.	Ag/AgCl (3M KCl) Referans Elektrot	31
Şekil 1.17.	Ag/Ag <sup>+</sup> Referans Elektrot	32
Şekil 1.18.	Çeşitli karşıt Pt elektrot türleri	33
Şekil 1.19.	Dönüşümlü voltametri de potansiyel-zaman ve potansiyel-akım eğrileri	34
Şekil 1.20.	Uygulanan potansiyel sonrası faradayik ve kapasitif akımın zamana karşı değişimi	42
Şekil 1.21.	Diferansiyel puls voltametrisi için uyarma sinyali	43
Şekil 1.22.	Kare dalga voltametrisi için uyarma sinyali	44
Şekil 1.23.	Alkol oksidasyonu yöntemi ile elde edilen yüzey	48
Şekil 1.24.	Amin oksidasyonu yöntemi ile elde edilen yüzey	49
Şekil 1.25.	Diazonyum tuzu indirgenmesi ile elde edilen yüzey	50
Şekil 3.1.	Deneylerde kullanılan elektrokimyasal sistemler ve C3 hücre sistemi	77
Şekil 3.2.	0,1 mg duyarlılıkla tartım yapan A&D Company (AND) marka GR-200 model elektronik terazi	78
Şekil 3.3.	Bandelin Sonorex marka ultrasonik banyo	78
Şekil 3.4.	Mp Minipure Dest up marka ultra saf su cihazı	79
Şekil 3.5.	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	79
Şekil 3.6.	ISOLAB Laborgeräte GmbH marka manyetik karıştırıcı	80
Şekil 3.7.	Üç elektrotlu hücre düzeneği	80
Şekil 3.8.	Çıplak GC yüzeyi için ferrosen testi, -0,2/+0,4 V potansiyel aralığında ve 100 mVs <sup>-1</sup> tarama hızında alınan CV voltamogramı	83
Şekil 3.9.	Çıplak GC yüzeyi için HCF (III) testi, +0,6/0,0 V potansiyel aralığında ve 100 mVs <sup>-1</sup> tarama hızında	83

	alınan CV voltamogramı	
Şekil 4.1.	4-Nitroanilin'in molekül yapısı	89
Şekil 4.2.	1 mM 4-NA molekülünün 100 mM NBu <sub>4</sub> BF <sub>4</sub> destek elektrolit içerisinde GC elektrot yüzeyine +0,6/+1,3 V potansiyel aralığında, 100 mVs <sup>-1</sup> tarama hızında, 30 döngülü CV voltamogramı	90
Şekil 4.3.	Nitrofenil modifiye GC elektrot yüzeyinde nitro gruplarının amin gruplarına 100 mM HCl ortamında indirgenmesine ait CV voltamogram, 0,0/-1,2 V potansiyel aralığında, 100 mV s <sup>-1</sup> tarama hızında ve 10 döngülü	91
Şekil 4.4.	4-Nitroanilin molekülünün GC elektrot yüzeyine bağlanması ve NP-GC elektrot yüzeyindeki nitro grubunun asidik ortamda amin gruplarına indirgenmesi ile oluşan AP-GC elektrot yüzeyinin oluşum mekanizması	91
Şekil 4.5.	Nitrofenil modifiye GC elektrot (10, 20, 30 döngü sonrası) ile fcn testi, +0,1/+0,6 V potansiyel aralığında, tarama hızı 100 mV s <sup>-1</sup> , CV voltamogramları	92
Şekil 4.6.	Çıplak GC, Nitrofenil (NP) modifiye GC, Aminofenil (AP) modifiye GC elektrot yüzeyleri için fcn testlerinin CV voltamogramlarının karşılaştırılması, +0,1/+0,6 V potansiyel aralığında, tarama hızı 100 mV s <sup>-1</sup>	93
Şekil 4.7.	Nitrofenil modifiye GC elektrot (10, 20, 30 döngü sonrası) ile HCF(III) testi, +0,35/-0,15 V potansiyel aralığında, tarama hızı 100 mV s <sup>-1</sup> , CV voltamogramları	94
Şekil 4.8.	Çıplak GC, Nitrofenil (NP) modifiye GC, Aminofenil (AP) modifiye GC elektrot yüzeyleri için HCF(III) testlerinin CV voltamogramlarının karşılaştırılması, +0,35/-0,15 V potansiyel aralığında, tarama hızı 100 mV s <sup>-1</sup>	95
Şekil 4.9.	Nitrofenil modifiye GC elektrot (10, 20, 30 döngü sonrası) ile EIS testi	96
Şekil 4.10.	Çıplak GC, Nitrofenil (NP) modifiye GC, Aminofenil (AP) modifiye GC elektrot yüzeyleri için EIS testlerinin karşılaştırılan Nyquist eğrileri	97
Şekil 4.11.	Parasetamol'ün molekül yapısı	97
Şekil 4.12.	Parasetamol'ün redoks mekanizması	98
Şekil 4.13.	BR tamponunda farklı pH'larda (pH 2,00-12,00) 1 mM PAR çözeltilerinin, AP-GC elektrot yüzeyinde, -0,4/+0,8 V potansiyel aralığında elde edilen DPV voltamogramları	99
Şekil 4.14.	BR tamponunda farklı pH'larda (pH 2,00-7,00) 1 mM PAR çözeltilerinin, AP-GC elektrot yüzeyinde, -0,4/+0,8 V potansiyel aralığında elde edilen SWV voltamogramları	99
Şekil 4.15.	Asetat tamponu (pH=4,76) içerisinde hazırlanan 1 mM PAR çözeltisinin AP-GC elektrot yüzeyinde ve çıplak GC elektrot yüzeyinde, +0,05/+0,6 V potansiyel aralığında alınan DPV voltamogramları	100
Şekil 4.16.	Asetat tamponu (pH=4,76) içerisinde hazırlanan 1 mM PAR çözeltisinin, AP-GC elektrot yüzeyinde ve çıplak GC elektrot yüzeyinde, 0,0/+0,6 V potansiyel aralığında	101

	alınan SWV voltamogramları	
Şekil 4.17.	BR tamponu (pH=2,00) içerisinde hazırlanan 1 mM PAR çözeltisinin, AP-GC elektrot yüzeyinde ve çıplak GC elektrot yüzeyinde, +0,35/+0,8 V potansiyel aralığında alınan DPV voltamogramları	102
Şekil 4.18.	BR tamponu (pH=2,00) içerisinde hazırlanan 1 mM PAR çözeltisinin, AP-GC elektrot yüzeyinde ve çıplak GC elektrot yüzeyinde, +0,3/+0,8 V potansiyel aralığında alınan SWV voltamogramları	102
Şekil 4.19.	BR tamponu (pH=10,00) içerisinde hazırlanan 1 mM PAR çözeltisinin, AP-GC elektrot yüzeyinde ve çıplak GC elektrot yüzeyinde, -0,4/+0,6 V potansiyel aralığında alınan DPV voltamogramları	103
Şekil 4.20.	BR tamponu (pH=10,00) içerisinde hazırlanan 1 mM PAR çözeltisinin, AP-GC elektrot yüzeyinde ve çıplak GC elektrot yüzeyinde, -0,3/+0,4 V potansiyel aralığında alınan SWV voltamogramları	104
Şekil 4.21.	0,1 M PBS (pH=7,20) tamponu içerisinde hazırlanan 1 mM PAR çözeltisinin, AP-GC elektrot yüzeyinde ve çıplak GC elektrot yüzeyinde, +0,05/+0,4 V potansiyel aralığında alınan DPV voltamogramları	105
Şekil 4.22.	0,1 M PBS (pH=7,20) tamponu içerisinde hazırlanan 1 mM PAR çözeltisinin, AP-GC elektrot yüzeyinde ve çıplak GC elektrot yüzeyinde, -0,2/+0,5 V potansiyel aralığında alınan SWV voltamogramları	105
Şekil 4.23.	BR tamponu (pH=2,00) içerisinde farklı konsantrasyonlarda hazırlanan PAR çözeltilerinin, AP-GC elektrot yüzeyinde, +0,35/+0,8 V potansiyel aralığında alınan DPV voltamogramları (a) $1 \times 10^{-3}$ M, (b) $1 \times 10^{-4}$ M, (c) $1 \times 10^{-5}$ M	107
Şekil 4.24.	BR tamponu (pH=2,00) içerisinde farklı konsantrasyonlarda hazırlanan PAR çözeltilerinin, AP-GC elektrot yüzeyinde, +0,3/+0,8 V potansiyel aralığında alınan SWV voltamogramları (a) $1 \times 10^{-6}$ M, (b) $1 \times 10^{-5}$ M, (c) $1 \times 10^{-4}$ M, (d) $1 \times 10^{-3}$ M	107
Şekil 4.25.	BR tamponu (pH=3,00) içerisinde farklı konsantrasyonlarda hazırlanan PAR çözeltilerinin, AP-GC elektrot yüzeyinde, +0,25/+0,8 V potansiyel aralığında alınan DPV voltamogramları (a) $1 \times 10^{-3}$ M, (b) $1 \times 10^{-4}$ M, (c) $1 \times 10^{-5}$ M	108
Şekil 4.26.	BR tamponu (pH=4,00) içerisinde farklı konsantrasyonlarda hazırlanan PAR çözeltilerinin, AP-GC elektrot yüzeyinde, +0,25/+0,8 V potansiyel aralığında alınan DPV voltamogramları (a) $1 \times 10^{-3}$ M, (b) $1 \times 10^{-4}$ M, (c) $1 \times 10^{-5}$ M	109
Şekil 4.27.	BR tamponu (pH=5,00) içerisinde farklı konsantrasyonlarda hazırlanan PAR çözeltilerinin, AP-GC elektrot yüzeyinde, +0,15/+0,7 V potansiyel aralığında alınan DPV voltamogramları (a) $1 \times 10^{-3}$ M, (b) $1 \times 10^{-4}$ M, (c) $1 \times 10^{-5}$ M	110
Şekil 4.28.	BR tamponu (pH=6,00) içerisinde farklı konsantrasyonlarda hazırlanan PAR çözeltilerinin, AP-GC elektrot yüzeyinde, +0,15/+0,7 V potansiyel aralığında alınan DPV voltamogramları (a) $1 \times 10^{-3}$ M, (b) $1 \times 10^{-4}$ M, (c) $1 \times 10^{-5}$ M	111

Şekil 4.29.	BR tamponu (pH=7,00) içerisinde farklı konsantrasyonlarda hazırlanan PAR çözeltilerinin, AP-GC elektrot yüzeyinde, +0,05/+0,6 V potansiyel aralığında alınan DPV voltamogramları (a) $1 \times 10^{-3}$ M, (b) $1 \times 10^{-4}$ M, (c) $1 \times 10^{-5}$ M	112
Şekil 4.30.	BR tamponu (pH=8,00) içerisinde farklı konsantrasyonlarda hazırlanan PAR çözeltilerinin, AP-GC elektrot yüzeyinde, +0,05/+0,6 V potansiyel aralığında alınan DPV voltamogramları (a) $1 \times 10^{-3}$ M, (b) $1 \times 10^{-4}$ M, (c) $1 \times 10^{-5}$ M	113
Şekil 4.31.	BR tamponu (pH=9,00) içerisinde farklı konsantrasyonlarda hazırlanan PAR çözeltilerinin, AP-GC elektrot yüzeyinde, -0,4/+0,6 V potansiyel aralığında alınan DPV voltamogramları (a) $1 \times 10^{-3}$ M, (b) $1 \times 10^{-4}$ M, (c) $1 \times 10^{-5}$ M, (d) $1 \times 10^{-6}$ M	114
Şekil 4.32.	BR tamponu (pH=10,00) içerisinde farklı konsantrasyonlarda hazırlanan PAR çözeltilerinin, AP-GC elektrot yüzeyinde, -0,4/+0,6 V potansiyel aralığında alınan DPV voltamogramları (a) $1 \times 10^{-3}$ M, (b) $1 \times 10^{-4}$ M, (c) $1 \times 10^{-5}$ M	115
Şekil 4.33.	0,1 M PBS (pH=7,20) tamponu içerisinde farklı konsantrasyonlarda hazırlanan PAR çözeltilerinin, AP-GC elektrot yüzeyinde, +0,05/+0,45 V potansiyel aralığında alınan DPV voltamogramları (a) $1 \times 10^{-3}$ M, (b) $1 \times 10^{-4}$ M, (c) $1 \times 10^{-5}$ M	116
Şekil 4.34.	1 mM 4-NA molekülünün 100 mM NBu <sub>4</sub> BF <sub>4</sub> destek elektrolit içerisinde PGE kullanılarak, +0,3/+1,8 V potansiyel aralığında, 100 mV s <sup>-1</sup> tarama hızında, 10 döngülü CV voltamogramı	117
Şekil 4.35.	Nitrofenil modifiye PGE kullanılarak nitro gruplarının amin gruplarına 100 mM HCl ortamında indirgenmesine ait CV voltamogram, -0,2/-0,9 V potansiyel aralığında, 100 mV s <sup>-1</sup> tarama hızında ve 5 döngülü	118
Şekil 4.36.	0,1 M PBS (pH=7,20) tamponu içerisinde farklı konsantrasyonlarda hazırlanan PAR çözeltilerinin, AP-PGE kullanılarak, 0,0/+0,4 V potansiyel aralığında alınan DPV voltamogramları (a) $1 \times 10^{-3}$ M, (b) $1 \times 10^{-4}$ M, (c) $1 \times 10^{-5}$ M	119
Şekil 4.37.	0,1 M PBS (pH=7,20) tamponu içerisinde farklı konsantrasyonlarda hazırlanan PAR çözeltilerinin, AP-PGE kullanılarak, -0,05/+0,5 V potansiyel aralığında alınan SWV voltamogramları (a) $1 \times 10^{-5}$ M, (b) $1 \times 10^{-4}$ M, (c) $1 \times 10^{-3}$ M	120
Şekil 4.38.	0,1 M PBS (pH=7,20) tamponu içerisinde farklı konsantrasyonlarda hazırlanan PAR çözeltilerinin, PGE kullanılarak, 0,0/+0,45 V potansiyel aralığında alınan DPV voltamogramları (a) $1 \times 10^{-3}$ M, (b) $1 \times 10^{-4}$ M, (c) $1 \times 10^{-5}$ M, (d) $1 \times 10^{-6}$ M	121
Şekil 4.39.	0,1 M PBS (pH=7,20) tamponu içerisinde farklı konsantrasyonlarda hazırlanan PAR çözeltilerinin, PGE kullanılarak, -0,05/+0,5 V potansiyel aralığında alınan SWV voltamogramları (a) $1 \times 10^{-6}$ M, (b) $1 \times 10^{-5}$ M, (c) $1 \times 10^{-4}$ M, (d) $1 \times 10^{-3}$ M	121
Şekil 4.40.	PGE kullanılarak PAR'ın farklı konsantrasyonlarının 0,1 M PBS (pH=7,20) tamponu içerisinde -0,05/+0,5 V potansiyel aralığında elde edilen karşılaştırılmış	123

	SWV voltamogramları (a) $2,5 \times 10^{-5}$ , (b) $5 \times 10^{-5}$ , (c) $7,5 \times 10^{-5}$ , (d) $1 \times 10^{-4}$ , (e) $2,5 \times 10^{-4}$ (f) $5 \times 10^{-4}$ , (g) $7,5 \times 10^{-4}$ M	
Şekil 4.41.	Konsantrasyonlara karşı elde edilen pik akımı değerleriyle çizilen kalibrasyon grafiği	123
Şekil 4.42.	PGE kullanılarak PAR'ın farklı konsantrasyonlarının 0,1 M PBS (pH=7,20) tamponu içerisinde -0,05/+0,5 V potansiyel aralığında elde edilen çakıştırılmış SWV voltamogramları (h) $1 \times 10^{-7}$ , (i) $1 \times 10^{-6}$ , (j) $2,5 \times 10^{-6}$ , (k) $5 \times 10^{-6}$ , (l) $7,5 \times 10^{-6}$ , (m) $1 \times 10^{-5}$ M	124
Şekil 4.43.	Konsantrasyonlara karşı elde edilen pik akımı değerleriyle çizilen kalibrasyon grafiği	124
Şekil 4.44.	0,1 M PBS (pH=7,20) tamponu içerisinde hazırlanan 1 mM PAR çözeltilisinin, PGE kullanılarak, 0,0/+0,5 V potansiyel aralığında, farklı biriktirme süreleri için elde edilen SWAdsSV voltamogramları	125
Şekil 4.45.	(0, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 90, 120, 150 s) Biriktirme zamanına karşı elde edilen pik akımı değerleriyle çizilen grafik	126
Şekil 4.46.	PGE kullanılarak PAR'ın farklı konsantrasyonlarının 0,1 M PBS (pH=7,20) tamponu içerisinde -0,05/+0,5 V potansiyel aralığında elde edilen çakıştırılmış SWAdsSV voltamogramları (a) $2,5 \times 10^{-5}$ , (b) $5 \times 10^{-5}$ , (c) $7,5 \times 10^{-5}$ , (d) $1 \times 10^{-4}$ , (e) $2,5 \times 10^{-4}$ (f) $5 \times 10^{-4}$ , (g) $7,5 \times 10^{-4}$ M	127
Şekil 4.47.	Konsantrasyonlara karşı elde edilen pik akımı değerleriyle çizilen kalibrasyon grafiği	127
Şekil 4.48.	PGE kullanılarak PAR'ın farklı konsantrasyonlarının 0,1 M PBS (pH=7,20) tamponu içerisinde -0,05/+0,5 V potansiyel aralığında elde edilen çakıştırılmış SWAdsSV voltamogramları (h) $1 \times 10^{-7}$ , (i) $1 \times 10^{-6}$ , (j) $2,5 \times 10^{-6}$ , (k) $5 \times 10^{-6}$ , (l) $7,5 \times 10^{-6}$ , (m) $1 \times 10^{-5}$ M	128
Şekil 4.49.	Konsantrasyonlara karşı elde edilen pik akımı değerleriyle çizilen kalibrasyon grafiği	129
Şekil 4.50.	PGE kullanılarak 0,1 M PBS (pH=7,20) tamponu içerisinde hazırlanan farmasötik numunelerin -0,05/+0,5 V potansiyel aralığında elde edilen SWV voltamogramları	130
Şekil 4.51.	PGE kullanılarak 0,1 M PBS (pH=7,20) tamponu içerisinde hazırlanan farmasötik numunelerin -0,05/+0,5 V potansiyel aralığında elde edilen SWAdsSV voltamogramları	131
Çizelge 3.1.	Elektrokimyasal çalışmalarda kullanılan elektrot türleri	81
Çizelge 3.2.	Kullanılan kimyasal maddelerin listesi ve özellikleri	84
Çizelge 3.3.	Kullanılan çözeltiler ve hazırlanma şartları	85

## 1. GİRİŞ

Farmasötik türlerin tayini ve yeni türlerin geliştirilmesi, son yıllarda elektrokimyanın ana konularından biri haline gelmiştir.

Ağrı kesiciler, günlük hayatta en sık kullanılan ilaçların başında gelir. Ağrı kesici ilaçlar vücudun herhangi bir yerinde gelişen ağrıları dindirmek amacıyla kullanılır. Ağrı kesici ilaçların içeriğinde bir veya birden fazla etken maddeler bulunur.

İlaç etken maddelerinin kantitatif tayini ve etki mekanizmalarına ait bilgiler edinmek amacıyla son yıllarda elektroanalitik teknikler kullanılmaktadır. İlaç etken maddelerinde yer alan moleküllerin redoks davranışlarındaki değişiklikler, etken maddelerin fiziksel ve farmakokinetik özelliklerinde değişikliğe neden olmaktadır. Bu değişiklikleri incelemek için elektrokimyasal teknikler kullanılmaktadır. Elektrokimyasal teknikler özellikle voltametrik teknikler kullanılarak madde analizlerinin yapılabilmesi, seçici, duyarlı, hızlı, düşük tayin sınırı, numune analizlerine uygulanabilir olması gibi avantajlara sahiptir. Elektrokimyasal sensör elektrotlar, gelişen elektrokimyasal teknikler sayesinde kolay ve ucuz üretilibilmelerinin yanı sıra, çok küçük madde miktarlarında numune analizine imkân vermeleri nedeniyle son yıllarda yaygın olarak kullanılmaktadır.

Asetaminofen ve *N*-asetil *-p*-aminofenol (APAP) olarak da bilinen parasetamol yaygın olarak kullanılan ağrı kesici (analjezik) ve ateş düşürücü (antipiretik) bir ilaçtır.

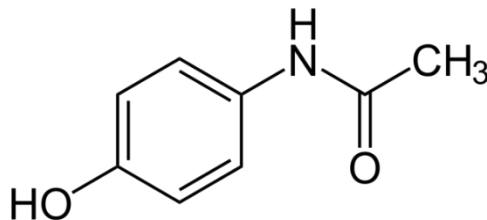
### 1.1. Parasetamol (Asetaminofen)

Bir para aminofenol türevi olan parasetamol (PAR), ağrı kesici ve ateş düşürücü etkiye sahip ilacın etken maddesidir ve yaygın olarak kullanılır. Önerilen dozda alındığında etkili ve güvenli bir ilaç olarak bilinir.

#### 1.1.1. Parasetamol'ün Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri

Parasetamol kokusuz, acı bir tadı olan beyaz kristal bir yapıdır (Uçar, 2018; Verschueren, 1996). Kimyasal olarak parasetamol, alımdan sonra hızla emilen zayıf bir asittir ( $pK_a = 9,5$ ) (Parojčić ve ark., 2003). Doygun sulu çözeltisinin pH'ı 5,5- 6,5

(25°C) arasında değişir (Adataş, 2011; Fairbrother, 1974). Şekil 1.1'de parasetamol'ün molekül yapısı verilmiştir.



Şekil 1.1. Parasetamol'ün molekül yapısı

Parasetamol, geçmiş yıllarda çok yaygın olarak kullanılan bir analjezik olan fenasetin'in metabolitidir. Fenasetin'in terapötik dozajda toksik olması ve parasetamol'e metabolize olması nedeniyle, fenasetin artık kullanılmamaktadır (Sirés-Sadornil, 2006).

Para aminofenol türevi olan parasetamol ya da asetaminofen 19. asrın sonlarında antipiretik olarak tedaviye girmiştir. Parasetamol antiinflamatuvar etkilere sahip değildir ve gastrik lezyonlara neden olmaz.

Günümüzde parasetamol analjezik-antipiretik etkisiyle aspirin'in alternatifi olarak, özellikle pediatri de sıklıkla kullanılmaktadır. Parasetamol diğer NSAİİ'ler ile kombine edildiğinde onların analjezik etkisini artırmaktadır. Esterleştirilmiş türevi olan benorilat, aspirinle kombinasyon şeklindedir. Kanda parasetamol ve aspirin ayrı ayrı etki yapar. Bu nedenle her iki ilacın olumlu ve olumsuz etkileri ortaya çıkabilir. Ayrıca parasetamol kafein, fenasetin, efedrin, kodein, antihistaminikler vb. gibi ilaçlarla kombine edilerek antigrabal tedavide kullanılmaktadır (Dökmeçi, 2000).

Parasetamol doz aşımında karaciğerde veya böbrekteki hasar sonucu ölüme yol açabilmektedir. Parasetamol'ün yaygın kullanımı ve reçetesiz kolaylıkla alınabilmesi gibi sebeplerle, parasetamol içeren ilaçlarla intihar veya kaza sonucu ölümler sıklıkla görülmektedir.

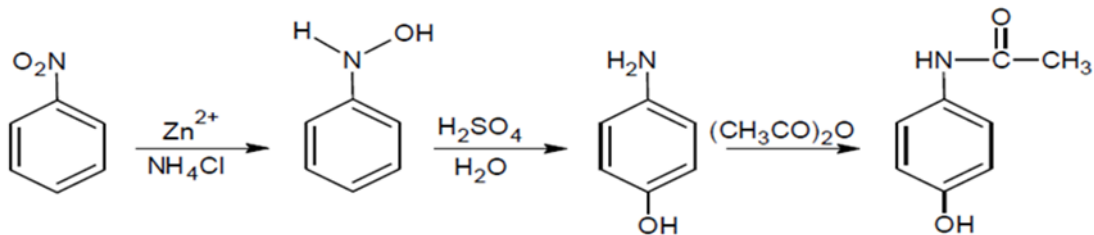
### 1.1.2. Parasetamol'ün Farmakolojik Özellikleri

Parasetamol, aspirin kadar etkili, benzer poteste ve tek analjezik dozda aynı zaman etki eğrisine sahiptir. Ancak anti-enflamatuvar etkisinin olmamasının nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Parasetamol'ün beyinde prostaglandin sentezinin bir inhibitörü olduğu bilinmekte ve bu şekilde analjezik ve antipiretik etkisi açıklanabilmektedir. Fakat enflamasyonda önemli rol oynayan, periferde lokalize olan prostaglandin biyosentez enzim sistemini aspirinden çok daha az etkilemektedir (Jacob, 1996).

Parasetamol'ün kardiyovasküler, respiratuvar, asit baz dengesi ve trombosit fonksiyonu üzerine farmakolojik etkisi çok azdır veya hiç yoktur (Jacob, 1996).

### 1.1.3. Parasetamol'ün Sentezi

Parasetamol, nitrobenzen'in amonyum klorür ile çinko katalizörlüğü eşliğinde tepkimeye girdikten sonra sülfürik asitle ve daha sonra da asetik asit anhidriti ile tepkimeye girilerek elde edilmektedir. Parasetamol sentezi Şekil 1.2'de gösterilmiştir (Pirol, 2009; Baptistella ve ark., 2003).



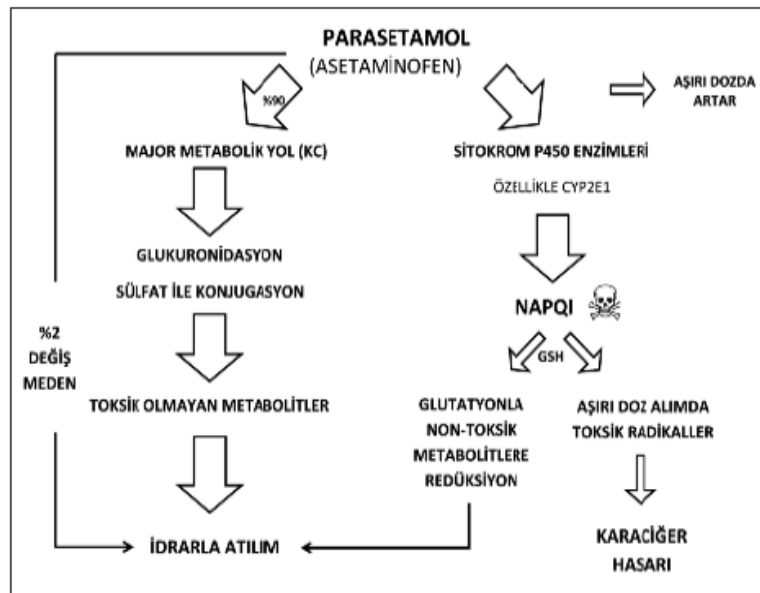
Şekil 1.2. Parasetamol'ün sentezi

### 1.1.4. Parasetamol'ün Farmakokinetiği

Parasetamol, oral yolla alındığında gastrointestinal sistemde hızla ve tamamen emilir. Absorpsiyonu besinler tarafından azaltılır. Vücut sıvılarında hızla yayılır. Plazma proteinlerine düşük oranda bağlanır (Dökmeci, 2000). Alındıktan 30-60 dakika sonra maksimum plazma konsantrasyonlarına ulaşmaktadır. İlk dozdan sonra analjezik

etkisi 3-4 saat kadar devam eder. Mutad dozda eliminasyon yarılanma ömrü 2.4 saattir, non-lineer eliminasyon kinetiği göstermesi nedeniyle aşırı dozda 7.3 saate kadar çıkabilir (Adataş, 2011; Kayaalp, 1995).

Karaciğerde glükürokonjugasyon ve sülfokonjugasyon şeklinde metabolize olmaktadır. Şekil 1.3'te parasetamol'un normal ve yüksek dozlarda alındığında vücutta metabolizasyonu gösterilmiştir (Emet ve Yayla, 2016). İdrardan glükürokonjuge (%60-80), sülfokonjuge (%20-30) ve değişmemiş (%5) metabolitler şeklinde atılmaktadır. Küçük bir fraksiyonu (%4) sitokrom P-450 aracılığı ile glutatyon'la konjugasyon yapan bir metabolite (N-asetil-p-benzokinonimin=NAPQI) dönüşür. Ağır zehirlenme durumlarında bu metabolitin miktarı artmaktadır (Dökmeci, 2000).



Şekil 1.3. Parasetamol'un normal ve yüksek dozlarda alındığında vücutta metabolizasyonu

### 1.1.5. Parasetamol'un Etki Mekanizması

Parasetamol'un analjezik ve antipiretik etkisinin prostaglandin inhibisyonu sonucu ortaya çıktığı in vivo ve in vitro olarak gösterilmiştir (Dökmeci, 2000). Parasetamol genellikle prostaglandinlerin (PG'ler) sentezinin zayıf bir inhibitörü olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte, parasetamol'un in vivo etkileri, selektif siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörlerinininkilere benzerdir. Parasetamol ayrıca in vivo olarak PG konsantrasyonlarını azaltır, ancak selektif COX-2 inhibitörlerinden farklı olarak parasetamol romatoid artrit iltihabını baskılamadığı tespit edilmiştir (Graham ve

Scott, 2005). COX-2 enziminin keşfi ve ayrıntılarının ortaya konması NSAİİ'la ilgili birçok mekanizmanın çözülmesine katkı sağlamakla birlikte parasetamol'ün etki mekanizmasında COX enzim inhibisyonunun rolü tam anlaşılamamıştır. Beyinde yer alan COX enziminin dalakta yer alan COX enziminden daha fazla parasetamol'ün etkisine duyarlı olduğu gösterilmiş ve bu yüzden doku-spesifik COX enzimlerinin varlığına dikkat çekilmiştir (İlkaya ve ark., 2013; Flower ve Vane, 1972).

Parasetamol'ün "ne kadar" PG sentez inhibisyonu yaptığı çeşitli in vitro çalışmalarda siklooksijenaz aktivite üzerindeki etkiye bakılarak araştırılmıştır. Siklooksijenaz aktivite organik peroksidler, indirgeyici veya okside edici ajanlardan etkilenen lokal oksidatif çevreye duyarlıdır. İndirgeyici bir ajan, COX enzimini aktif formdan inaktif forma dönüştürmek için gereklidir. Parçalanmış hücre preparatlarında ortama eklenen fenol indirgeyici bir ajan olarak işlev görmektedir (İlkaya ve ark., 2013; Lucas ve ark., 2005). Yakın zamanda özellikle beyin ve kalp gibi dokularda üçüncü ayrı bir siklooksijenaz (COX) türü tanımlanmıştır. COX-3 olarak adlandırılan bu formun selektif COX-1 ilaçlar ve parasetamolle inhibe olmakla beraber selektif COX-2 inhibitörü ilaçlarla inhibe olmadığı bildirilmiştir. COX-3'ün parasetamol'ün esas etkisini gösterdiği bölge olduğu sanılmaktadır (Pirol, 2009; Graham ve Scott, 2003; Graham ve ark., 1999).

Son yıllarda yapılan çalışmalar parasetamol'ün antinosiseptif aktivitesinin, ağrının desendan kontrolünü sağlayan serotoninerjik sistemi güçlendirmesiyle bağlantılı olduğunu belirtmektedirler. Bu etkide serotonin'in 5-HT<sub>3</sub> tipi spinal reseptörlerinin rolü olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte spinal düzeyde parasetamol'ün indüklediği nosisepsiyon'un daha çok 5-HT<sub>4</sub> reseptörleri aracılığı ile olma olasılığı yüksektir (Dökmeçi, 2000).

#### **1.1.6. Parasetamol'ün Kullanım Alanları**

Parasetamol, baş ağrısı, soğuk algınlığı, grip, kas ağrıları, burkulmalar, sırt ağrısı (bel ağrısı dahil) (Airaksinen ve ark., 2006), dismenore (adet sancısı), minör artrit ağrısı, diş ağrıları gibi hafif ile orta dereceli ağrı durumları için kullanılır (Bertolini ve ark., 2006).

### 1.1.7. Parasetamol'ün Sakıncalı Olabilecek Durumları

Parasetamol kullanımında bazı uyarılarda bulunulmalıdır. Parasetamol, hepatosellüler yetersizlik, ciddi renal yetersizlik, kronik alkolizm, kronik malnütrisyon, dehidratasyon durumlarında ve alkol alan kişilerde dikkatle kullanılmalıdır (Özer Özok, 2008).

### 1.1.8. Parasetamol'ün Yan Etkileri

Parasetamol tedavi dozlarında iyi tolere edilmekte, bununla birlikte istenmeyen etkileri de gözlenebilmektedir. Deride kızarıklık ve ilaç ateşi (hiperpireksi, alerjik reaksiyona bağlıdır), nadiren kan diskrazileri, böbrekte tübüler nekroz ve böbrek yetmezliği görülebilir (Jacob, 1996). Bazı alerjik tipte eritem ya da ürtikerli cilt döküntüleri görülebilir. Alerjik belirtilerin görülmesi durumunda tedavi kesilmelidir. Seyrek olarak trombopeni oluşturduğu bildirilmiştir. Yüksek dozlarda bulantı, kusma, iştahsızlık, karın ağrıları ve hipoglisemik koma oluşturabilir (Dökmeçi, 2000).

### 1.1.9. İlaç Etkileşimleri

**Alkol:** Kronik alkolizm parasetamol'ün neden olduğu karaciğer nekrozu oluşumunu artırır.

**Metoklopramid:** Dopamin antagonisti metoklopramid parasetamol'ün sindirim kanalından absorpsiyonunu artırarak serum düzeyini yükseltir.

**Aminopirin ya da antipirin:** Aminopirin parasetamol'ün hepatotoksik ve nefrotoksik etkilerini artırır.

**Barbitüratlar:** Parasetamol'le birlikte kullanıldıklarında hepatotoksik etkinin şiddetlenmesine yol açar.

**Kodein:** Parasetamol'ün hepatotoksik ve nefrotoksik etkilerini artırabilir (Dökmeçi, 2000).

**Propantelin:** Peptik ülserde kullanılan bu antikolinerjik ilaç, mide boşalma zamanını uzattığından parasetamol'ün absorpsiyon hızını azaltır. Ancak absorbe edilen ilaç miktarı değişmez.

**Meperidin HCl:** Narkotik analjezikler midenin boşalma zamanını etkileyerek parasetamol'ün absorpsiyon hızını yavaşlatırlar.

**Besinler:** Pektin, karbonhidrat bakımından zengin besin maddelerinde yüksek oranda bulunur ve parasetamol'ün absorpsiyon hızını azaltır. Protein ve yağlar ise etki etmezler.

**Beta adrenerjik reseptör blokerleri:** Propranolol gibi ilaçlar bazı durumlarda karaciğer kan akımını yavaşlatmaktadır. Yüksek dozda parasetamol ile alındığında ilacın karaciğere geçişini zayıflatmakta ve toksik metabolitlerin oluşum hızları yavaşlamaktadır.

**Oral antikoagülanlar:** Protrombin zamanı uzayabilir.

**Klorpromazin:** Parasetamol bu ilacın metabolizmasını inhibe eder (Baktır, 1990).

### 1.1.10. Parasetamol'ün Tedavide Kullanımı

Parasetamol, rektal, oral veya intravenöz yolla uygulanabilir (Munsterhjelm, 2006). Parasetamol, antipiretik, steroidal olmayan antienflamatuar bir ilaçtır. Analjezik bir bileşik olarak bu ilaç, hafif ile orta derecede ağrı vakalarında yaygın olarak kullanılır (Tavakkoli ve ark., 2018).

Parasetamol, aspirin'in yerine, aspirine intoleran olan, peptik ülser ya da hemofili öyküsü bulunan, antikoagulan ya da ürikozürik (gut tedavisi için) ilaç kullanan ya da Reye sendromu açısından risk altında olan hastalarda kullanılır (Rosenfeld ve Loose-Mitchell, 1999).

Parasetamol oral yoldan 500-1000 mg dozda verilir. Gerekirse bu doz 4-6 saatte bir tekrarlanır. Günlük maksimum dozu genellikle 4 g olarak kabul edilir. Bazı kaynaklarda 3 g hatta 2,6 g olarak belirtilmiştir. Böbrek yetmezliği olanlarda ve alkoliklerde bu doz azaltılmalıdır. Yukarıda belirtilen dozda 5-10 günden fazla kullanılması tavsiye edilmez. Çocuklarda, hepatoksisite potansiyeli daha düşük olduğu için kg başına verilen doz daha yüksektir; bir defada 10 mg kg<sup>-1</sup> dozunda verilir (Adataş, 2011; Kayaalp, 1995).

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 küçüklerle 20-30 mg/kg/24 saat dozlarında uygulanır. Böbrek yetmezliği durumlarında iki alış arasında en az 8 saat olmalıdır (Dökmeci, 2000).

### 1.1.11. Preparatları

Kombine preparatları 100-500 mg arasında değişmektedir. Tablet, kapsül, süspansiyon, intravenöz, rektal ve intramüsküler formları bulunmaktadır (Baktır, 1990). Kombine preparatları oldukça fazla sayıdadır. Bu kombinasyonlardan ağrıda özellikle yaygın olarak kullanılanların başında zayıf ve güçlü opioidlerle kombine edilen formları gelmektedir. Zayıf opioidlerle yapılan kombinasyonlar şeklinde kullanılan parasetamolün etkinliği ile ilgili veriler çok fazla olmadığı için bu grupta ilgili yorum yapmak oldukça zordur. Güçlü opioidlerle kullanımında ise opioidlerin dozunun azaltılmasını sağlamaktadır (Şahin ve Durmuş, 2014; Murnion, 2010).

### 1.1.12. Akut Zehirlenme

Erişkinlerin analjezik dozun 15-20 katı ve çocukların 150-200 mg/kg'lık bir doz almaları durumunda parasetamol tehlikeli bir hepatoksisite (öldürücü akut karaciğer nekrozu) oluşturur. Karaciğerde sentrolobüler irreversibl bir nekroz oluşur. Bu durum çekirdekdeki piknoz eşliğinde eozinofil hücre dejenerasyonu ile karakterizedir. Parasetamol'ün meydana getirdiği karaciğer nekrozu, sitokrom P-450 tarafından şekillenen bir metabolit tarafından oluşturulmaktadır. N-asetil-p-benzokinonimin (NAPQI) adı verilen bu metabolit proteinlerin çoğuna bağlanan ve hücreler için oldukça toksik olan reaktif bir moleküldür (Dökmeci, 2000).

Normal koşullarda bu metabolit glutatyon (GSH) ile konjugasyon yaparak elimine edildikten sonra merkaptürik asite metabolize olarak idrarla atılır. Ancak, aşırı dozda, vücudun antioksidan savunmasında önemli bir faktör olan hepatik glutatyonun (GSH) seviyesi %70'den fazla azalır. Fakat GSH azalmasında reaktif metabolit, kovalent bağ ile hücre makromoleküllerine bağlanır. Bunun sonucu olarak enzimatik sistemlerin fonksiyonu engellenir. Aktif metabolit, glutatyonla bağlanarak atılamadığından dokulardaki sitozol proteinlerine bağlanarak hücrel nekroz oluşturur (Battal, 2009).

### 1.1.12.1. Parasetamol Zehirlenmesinin Belirtileri

Zehirlenmenin klinik seyri 4 evreye ayrılır:

Evre 1 (30 dk-24 saat): Bulantı, kusma, terleme, solukluk, letarji, yorgunluk, laboratuvar bulguları tipik olarak normaldir (Emet ve Yayla, 2016).

Evre 2 (24-72 saat): Hastanın evre 1'deki semptomları kaybolmuştur. Karaciğer aminotransferaz enzimlerinde yükselme başlar. Bu yükselme vakaların %50'sinde ilk 24 saatte iken %100'ünde ilk 36 saate gerçekleşir (Singer ve ark., 1995). Bu evrede, sağ üst kadran ağrısı ve hepatomegali görülür. Protrombin zamanı (PT) ve total bilirubinde yükselmeler gözlenir. Oliguria (idrar miktarında azalma), renal fonksiyonda hasar görülebilir.

Evre 3 (72-96 saat): Evre 1'deki semptomların geri dönmesine ek olarak sarılık, konfüzyon, hepatik ensefalopati bulguları, amonyak artışı, karaciğer ALT ve AST enzimlerinde belirgin artış ve kanama diyatezi görülür.

Evre 4 (4 gün-2 hafta): 1-3 ay sonunda karaciğer fonksiyon bozukluğu ortadan kalkar ve klinik iyileşme görülür. Parasetamol zehirlenmesinde iyileşenlerde hepatik fonksiyon bozukluğu kalıcı değildir (Karanfil, 2020; Bessems ve Vermeulen, 2001).

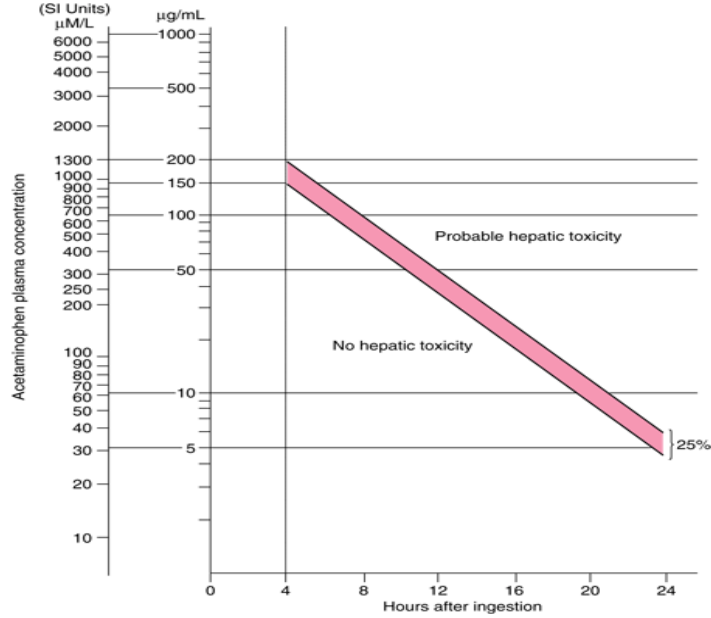
Tüm parasetamol zehirlenmelerinde %2 oranında, karaciğer etkilenmesi olanlarda %5, ciddi zehirlenmelerde %10, karaciğer yetmezliği olanlarda ise yaklaşık %50 oranında hepatik ensefalopatilerde ABY (akut böbrek yetmezliği) bildirilmektedir (Karanfil, 2020; Blakely ve McDonald, 1995).

### 1.1.12.2. Parasetamol Zehirlenmesinde Tedavi

Parasetamol zehirlenmelerinde, öncelikle parasetamol'ün absorpsiyonu engellenmeli ve prognozu gösteren değerler takip edilerek değerlendirilmeli ve hastanın destek tedavisi planlanmalıdır.

1. Mide boşaltılır. Başka maddeler de (sedatif-hipnotikler, trankilizanlar vb.) birlikte alınmamışsa ve asetilsistein (NAC) kullanılacaksa, aktif kömür kullanılmamalıdır. Aktif kömür kullanmak gerekiyorsa asetilsistein (NAC) verilmeden önce mide tekrar yıkanarak temizlenir (Baktır, 1990).
2. Ağız yolu ile alınışın ilk 12 saati içinde hasta başvurmuşsa hemodiyaliz uygulanır (Jacob, 1996).

3. Parasetamol alınmasını izleyen 4. saatte (veya daha geç) kan düzeyi saptanmalı ve hepatotoksik reaksiyon olasılığı nomogram kullanılarak değerlendirilmelidir (Baktır, 1990). Rumack matthew nomogram Şekil 1.4'de verilmiştir.



Şekil 1.4. Rumack Matthew Nomogram

Parasetamol akut zehirlenmesinin ideal antidotu glutatyondur. Ancak hücreler içine çok zor girdiğinden yüksek dozlarda bile uygulansa etkisiz kalmaktadır. SH grupları oluşturan (*sülfidril dönerleri*) çok sayıda madde (*sisteamin, S-adenosil – metionin, metionin, α-merkaptopropiyonil-glisin*) glutasyon'dan daha etkindir. N-asetil-sistein parenteral yoldan parasetamol'ün akut zehirlenmelerinde öncelikli kullanılan antidottur. NAC zehirlenmelerden sonra ne kadar kısa süre içinde uygulanırsa başarı şansı o kadar yüksek olmaktadır. Zehirlenmeden 16 saat sonra yapılan uygulamaların yararı fazla değildir (Dökmeci, 2000).

4. Asetilsistein (NAC) oral yoldan başlangıçta 140 mg/kg (70 kg'lık erişkin), sonra her 4 saatte bir 70 mg/kg dozunda verilmelidir (Dökmeci, 2000).

İntravenöz enfüzyon şeklinde asetilsistein (NAC) uygulanması: 15 dakika içinde 150 mg/kg, sonraki 4 saat içinde 50 mg/kg ve daha sonraki 16 saat içinde 100 mg/kg (Baktır, 1990).

5. Ölçülen parasetamol düzeyleri toksik aralıkta ise hastaya bu tedavi aynen uygulanır.

Kan düzeyi ölçülmeden asetilsistein (NAC) tedavisine başlanmışsa ve daha sonra yapılan ölçüm sonucu toksik aralığın dışında olduğu saptanmışsa, asetilsistein (NAC) tedavisi kesilebilir.

Antidot olarak metionin kullanılması: Metionin ağız yolundan 2,5 g dozda her 4 saatte bir, toplam 4 defa uygulanır.

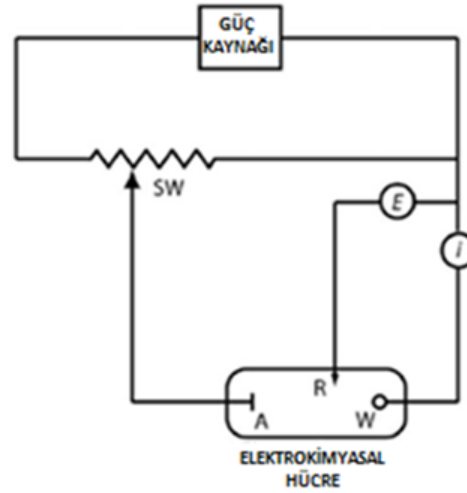
Zehirlenmenin üzerinden uzun süre geçmişse antidotları kullanabilmek için kan perfüzyonu gerekli olabilir. Dekstroz ve kan infüzyonu gibi temel önlemler de gerekli olabilir (Baktır, 1990).

## 1.2. Elektrokimya

Elektron alış-verişi sonucu oluşan tepkimelere redoks tepkimeleri denir. İndirgenmenin olduğu elektrot katot, yükseltgenmenin olduğu elektrot anottur. Elektrokimya, bir anot ve bir katot bulunan hücre sisteminde indirgenme-yükseltgenme reaksiyonlarını inceleyen bilim dalıdır.

Elektrokimya, elektriksel davranışlar (akım, potansiyel, yük vb.) ve kimyasal tepkimeler arasındaki ilişkiyi inceleyen kimyanın alt dallarındandır. Elektrokimya günlük yaşantımızda akülerde, pillerde, kaplamacılıkta ve metallerin saflaştırılması gibi alanlarda kullanılır.

Elektrokimyasal ölçümler, elektrolit, elektrotlar ve dış devreden oluşan elektrokimyasal hücre adı verilen sistemde gerçekleşir. Elektrokimyasal hücrede, analizi yapılacak maddeyi içeren çözeltiye elektrolit, maddenin dönüşüme uğradığı elektrot, bu elektrotların birbirine bağlanmasını sağlayan çevrim sistemine dış devre denir (Yılmaz, 2012). Şekil 1.5’de basit bir potansiyostat devresi verilmiştir.



**Şekil 1.5.** Basit bir potansiyostat devresi (A: Karşıt elektrot, W: Çalışma elektrotu, R: Referans elektrot, E: Potansiyometre, i: Ampermetre, SW: Sürgülü tel direnci) (Harvey, 2018)

Maddelerin elektrokimyasal özelliklerinden yararlanılarak kalitatif (nitel) ve kantitatif (nicel) analizlerin yapıldığı yöntemlere elektroanalitik yöntemler denir. Elektroanalitik yöntemler geniş deney düzeneklerine sahip çevresel örneklerin analizinde, endüstriyel kalite kontrolünde ve biyomedikal uygulamalar gibi alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır.

### 1.3. Elektrokimyasal Teknikler

Elektrokimyasal teknikler, maddenin elektrik enerjisi ile etkileşmesi sonucu ortaya çıkan kimyasal dönüşümler ile fiziksel değişimleri ve kimyasal enerjinin elektrik enerjisine dönüşümünü incelemektedir.

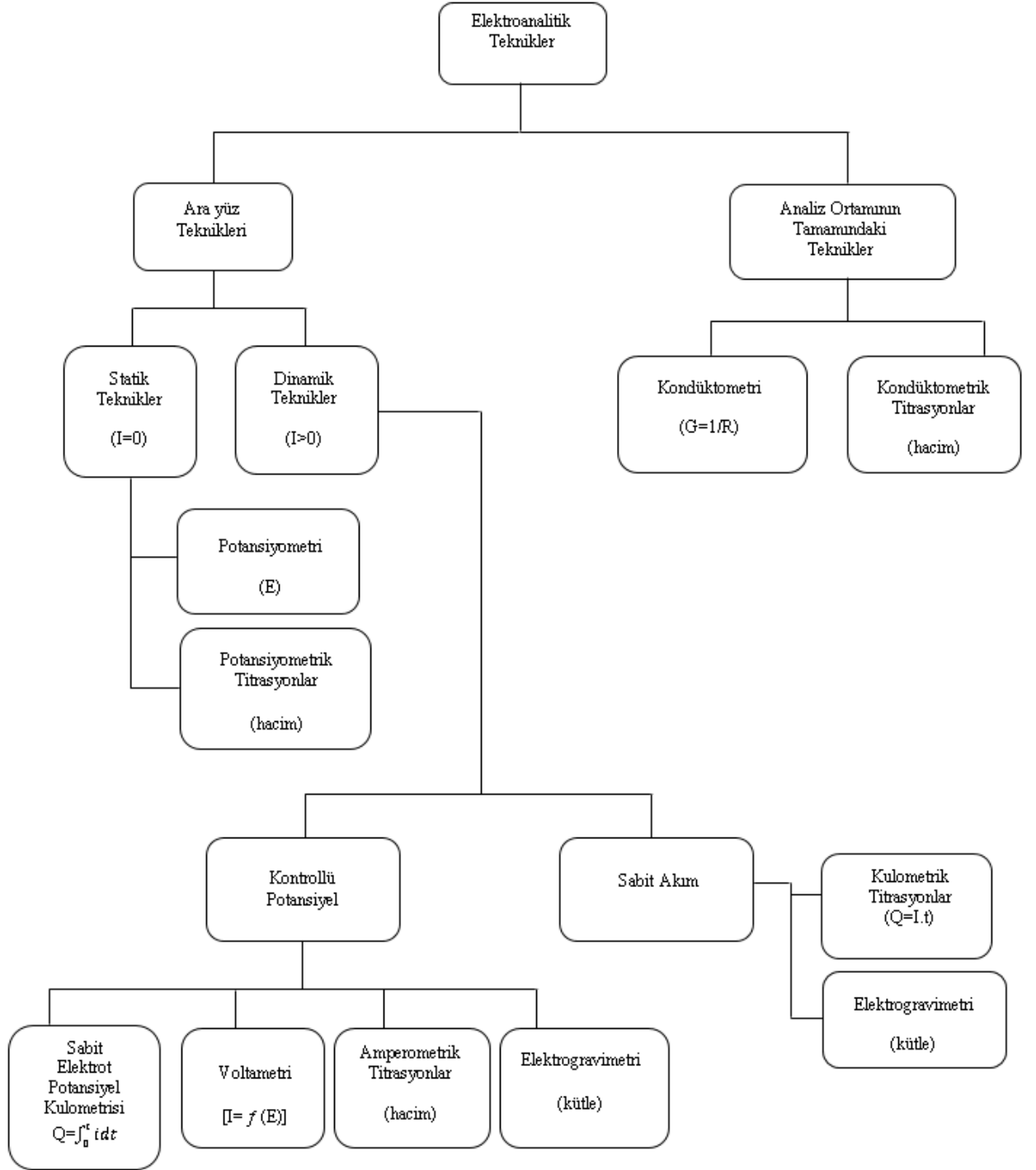
Elektrokimyasal teknikler, elektrot-çözelti sistemine elektriksel bir etki yapılarak sistemin bu etkiye verdiği yanıtın ölçülmesine dayanır. Bu ölçülen yanıt sistemin özellikleri hakkında bilgi vermektedir. Elektrokimyasal tekniğin isminden, elektriksel etki ve sistemin bu etkiye verdiği yanıtın türü tam olarak anlaşılmayabilir. Genel olarak elektrokimyasal tekniklerin tümünde akım, potansiyel ve zaman parametreleri bulunur. Kullanılan tekniğin ismine bakılarak hangi parametrelerle çalışıldığı belirlenebilir. Örneğin, voltametri, kromoamperometri ve kronokulometri gibi tekniklerde sırası ile potansiyel-akım, zaman-akım ve zaman-yük parametrelerinden yararlanılarak teknikle ilgili bilgi edinilebilir.

Elektroanalitik yöntemler, ara yüzeyde gerçekleşen teknikler ve tüm analiz ortamında gerçekleşen teknikler olmak üzere iki ana sınıfa ayrılırlar. Ara yüzey teknikleri, elektrot yüzeyleri ve bu yüzeylere bitişik pozisyondaki ince çözelti tabakası arasındaki ara yüzeyde meydana gelen olayları inceler.

Ara yüzey teknikleri, statik ve dinamik metotlar olmak üzere ikiye ayrılır. Statik metotta net akım sıfır iken dinamik metotta gözlenebilen net akım vardır. Sistemin dinamik olması denge konumundan uzak olduğunun belirtisidir. Tekniklerin genelinde akım gözlenir ve bunlar çoğunlukla potansiyel kontrollü veya akım kontrollüdür (Mülazımoğlu, 2008; Skoog ve ark., 1998).

Tüm analiz ortamında gerçekleşen teknikler ise ara yüzey tekniğinin tersine çözeltinin tamamında gerçekleşen olayları inceler ve ara yüzeyde meydana gelen etkilerden oldukça kaçınır.

Elektroanalitik teknikler birçok şekilde sınıflandırılabilir. En çok kullanılan sınıflandırma metodu Şekil 1.6'da şema halinde verilmiştir (Mülazımoğlu, 2008; Skoog ve ark., 1998).



Şekil 1.6. Elektroanalitik tekniklerin sınıflandırılması

Elektroanalitik teknikler kimyanın birçok alanında kullanılmaktadır. Bu kullanım alanlarından bazıları şu şekildedir:

- Kantitatif analizler,
- Kalitatif analizler,
- Elektrot reaksiyonlarının mekanizmalarının belirlenmesi,
- Elektrokimyasal ve kimyasal reaksiyonların kinetiklerinin incelenmesi,
- Adsorpsiyon olaylarının incelenmesi,
- Standart indirgenme potansiyellerinin belirlenmesi,
- Denge sabitlerinin bulunması,
- Difüzyon katsayısının bulunması.

Elektrokimyasal tekniklerin diğer analitik tekniklere göre birçok avantajlı özellikleri vardır. Bu avantajlar;

- Ucuz olması,
- Seçici olması,
- Çok az numune ile çalışılabilmesi,
- Alt tayin sınırının düşük olması (LOD),
- Doğrusallık aralığının geniş olması,
- Farklı elektrotlarla çalışmaya imkan sağlaması,
- Daha duyarlı olması,
- Hızlı olması,
- Ekonomik olması vb. olarak sıralanabilir (Yılmaz, 2012).

### 1.3.1. Elektroanalitik Tekniklerde Kütle Aktarım Türleri

Elektrokimyasal tekniklerde yapılan araştırmalarda, çalışma elektrotların yüzeyine modifiye yapılacak olan iyon veya moleküller elektrot yüzeyine üç farklı şekilde aktarılır. Bunlar, difüzyon, göç ve konveksiyondur.

**Difüzyon:** Difüzyon kontrollü kütle aktarımının temelini konsantrasyon farkı oluşturmaktadır. Konsantrasyon farkının bulunduğu bir çözeltide iyonlar veya moleküller konsantrasyonun yoğun olduğu bölgeden az olduğu bölgeye doğru hareket ederler. Bu hareket iki yüzey arasında konsantrasyonlar eşit oluncaya dek devam eder. Konsantrasyon farkı ile difüzyon hızı arasında doğru orantı vardır. Difüzyon ile kütle aktarım hızı, iki yüzey (ara yüzey ve çözelti) arasındaki derişim farkına, indirgenen

veya yükseltgenen madde ile kullanılan çözücünün türüne bağlıdır (Mülazımoğlu, 2008).

**Göç (Migrasyon):** Elektrostatik çekim kuvveti, iyon göçü ile kütle aktarımının temelidir. Bir çözeltide elektrik alanı etkisi altında bulunan iyonların elektrostatik çekim yoluyla hareketine göç denir. İyonların elektriksel alandaki hareket hızları, iyonun yüküne ve büyüklüğüne bağlıdır. İki elektrot arasında elektrik akımı ortaya çıkıyorsa; elektron verme eğilimi yüksek olan elektrottan, elektron verme eğilimi düşük olan elektrota doğru bir akım gerçekleşecektir. İki elektrotun elektron verme eğilimleri arasındaki fark ne kadar büyükse elektrotlar arasında oluşan gerilim o kadar büyüktür (Mülazımoğlu, 2008).

**Konveksiyon (Karıştırma):** Konveksiyon kütle transferi çözeltinin karıştırılması sonucu meydana gelir. Kütle aktarımının yönü elektrottan çözeltiye veya çözeltiliden elektrota doğrudur. Konveksiyon, difüzyon kontrollü kütle transferinin etkisi sonucu elektrot yüzeyinde oluşan difüzyon tabakasının kalınlığının azalmasına neden olur. Buna engel olmak için difüzyon akımının incelendiği tekniklerde çoğunlukla çözelti karıştırılmaz ve titreşim uygulanmaz. Sadece derişim farkından kaynaklanan bir hareket türüne ilişkin akım izlenebilir. Bundan dolayı konsantrasyonun polarizasyonu azalır (Yılmaz, 2012). Sıcaklık ve yoğunluk farkından kaynaklanan doğal konveksiyon da, moleküllerin elektrota veya elektrottan çözeltiye taşınmasında etkilidir (Mülazımoğlu, 2008; Bard ve Faulkner, 2001; Skoog ve ark., 1996).

#### 1.4. Polarografi ve Voltametri

Voltametri, elektrokimyasal bir hücreye zamana bağlı bir potansiyel uygulanarak elde edilen akımın bu potansiyelin bir fonksiyonu olarak ölçülmesine dayanan elektroanalitik bir yöntemdir. Voltametrde, uygulanan potansiyelin ölçülen akıma karşı elde edilen grafiğe voltamogram denir. Genellikle, çalışma elektrotu olarak polarizasyonu artırmak için yüzey alanı birkaç mm<sup>2</sup> olan mikroeletrotlar kullanılır.

Voltametri tekniğinde genellikle çalışma, referans ve karşıt elektrotları içeren üç elektrotlu sistemler kullanılır. Bu sistemlerin çalışma prensibi; çalışma ile referans elektrot arasında potansiyel uygulanmakta, çalışma elektrotu ile karşıt elektrot arasında akım ölçülmektedir.

Voltametri tekniği, birçok alanda uygulanmaktadır.

- Çeşitli ortamlarda meydana gelen redoks tepkimelerinin incelenmesi,

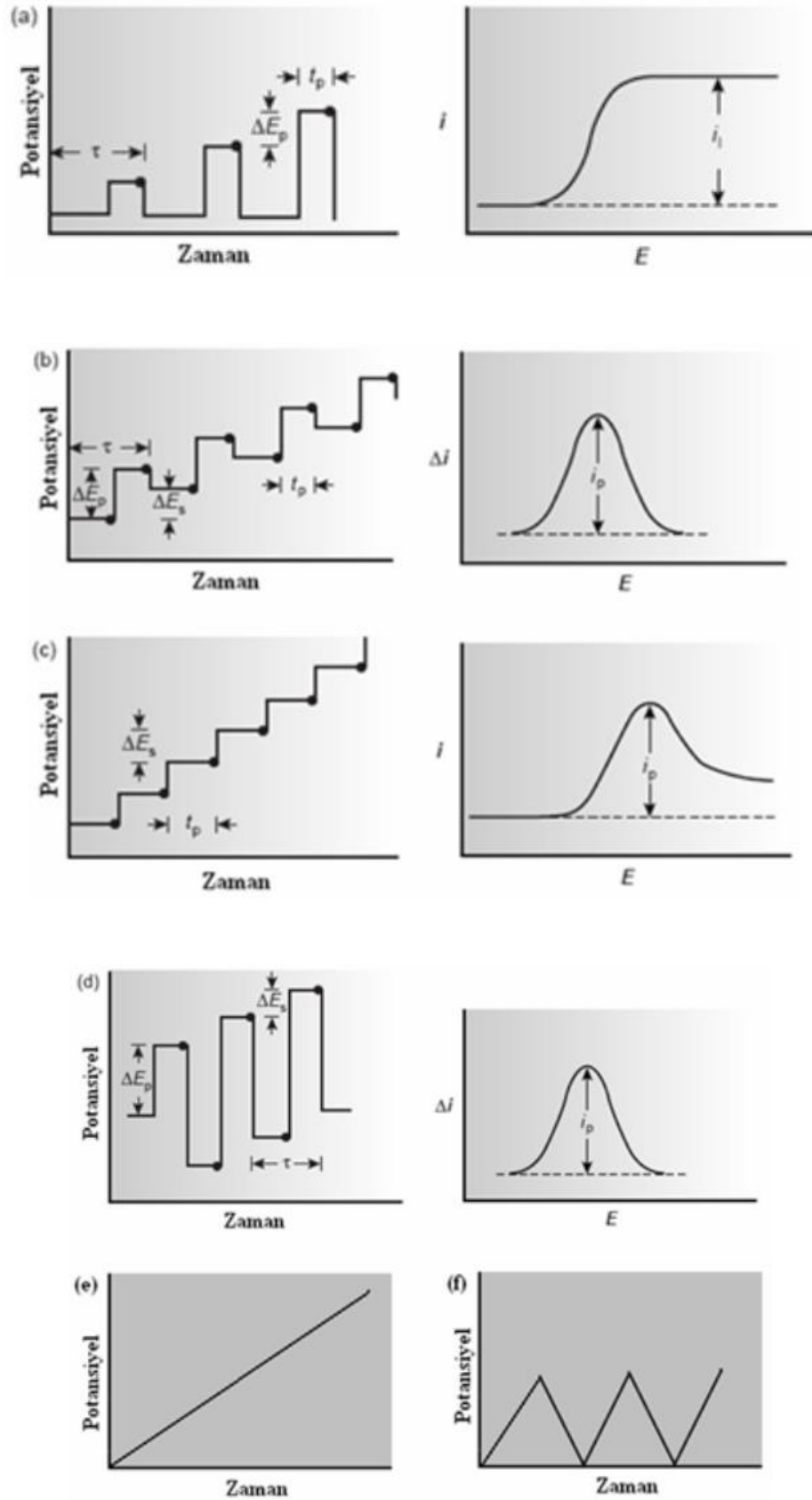
- Yüzeylerdeki adsorpsiyon işlemlerinin araştırılması,
- Kimyasal olarak modifiye edilmiş elektrot yüzeyinde cereyan eden elektron aktarım mekanizmalarının aydınlatılması,
- Elektroaktif maddelerin tayinleri

için oldukça yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Skoog ve ark., 1998).

Voltametri, Çek kimyacı Jaroslav Heyrovsky tarafından 1920'lerin başında geliştirilmiştir. Voltametri polarografi tekniğine dayalı bir yöntemdir (Mülazımoğlu, 2008). Heyrovsky çalışma elektrotu olarak polarizeliği oldukça iyi olan civa damlasından yararlanmış ve birçok maddenin analizinde mikro civa damla elektrotu kullanmıştır. Ortaya çıkarttığı bu yönteme polarografi adını vermiştir. Yaptığı polarografi çalışmalarından dolayı 1959 yılında Nobel ödülüne layık görülmüştür (Özcan, 2014).

İlk yıllarda DC polarografisi (normal polarografi) ile sınırlı kalan bu yöntem son yıllardaki gelişmelerle çok başvurulan duyarlı ve güvenilir bir yöntem haline gelmiştir. Polarografi önemli bir eser analiz yöntemidir. Bu yöntem ile periyodik cetvelde yer alan elementlerin büyük bir kısmı ile organik maddelerin indirgenebilir veya yükseltgenabilir fonksiyonel grup bulunduran büyük bir kısmının doğrudan veya dolaylı analizi yapılabilmektedir (Özdemir, 2006).

Voltametri tekniğinde çalışma elektrotuna zamana bağlı olarak farklı şekillerde potansiyel uygulanarak oluşan akım ölçülür, uygulanan potansiyel ile zaman arasındaki fonksiyonuna uyarma sinyali adı verilir. Üçgen dalga, kare dalga, diferansiyel puls ve doğrusal taramalı şeklindeki uyarma sinyalleri voltametri de en çok kullanılan uyarma sinyalleridir. Uygulanan bu dört uyarma sinyaline ait dalga şekilleri Şekil 1.7'de gösterilmiştir (Skoog ve ark., 1998).

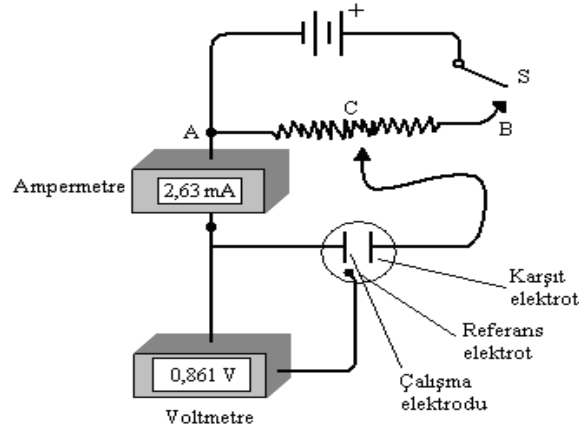


Şekil 1.7. Voltametri de kullanılan farklı uyarma sinyalleri ve voltamogramların türleri

- a) Normal Puls Polarografi, b) Diferansiyel Puls Polarografi, c) Basamaklı Polarografi, d) Kare Dalga Polarografi, e) Doğrusal Taramalı Voltametri, f) Dönüşümlü Voltametri için Potansiyel-Uyarma sinyalleri ve voltamogramlar

### 1.4.1. Voltametrik Cihazlar

Doğrusal taramalı voltametrik ölçümleri yapabilmek için kullanılan üç elektrotlu sistem Şekil 1.8’de verilmiştir.



Şekil 1.8. Voltametri için potansiyostat

Üç elektrotlu sistemde hücre, içerisinde destek elektrolit adı verilen ve analiz edilecek maddenin aşırısını içeren bir çözeltiden oluşur. Üç elektrot, hücre içerisine çözeltiye daldırılmış halde bulunur. Üç elektrottan birisi, potansiyeli zamanla doğrusal olarak değiştirilen, elektrotun yüzeyinde elektrokimyasal olayları inceleyen indikatör elektrot veya çalışma elektrotudur. Çalışma elektrotunda polarizasyonu artırmak amacıyla elektrotunun yüzeyi olabildiğince küçük tutulur. İkinci elektrot, deney boyunca potansiyeli sabit kalan referans elektrot veya karşılaştırma elektrotudur. Üçüncü elektrot olarak hücredeki geçirgenliği sağlamak amacıyla yüzeyi büyük tutulan yardımcı elektrot (genellikle inert platin) kullanılır. Üçüncü elektrot ise, helezon şeklinde sarılmış olan Platin tel veya bir civa havuzu şeklinde olan, elektriğin kaynaktan hücredeki çalışma elektrotuna aktaran ve böylece akımın geçmesini sağlayan karşıt (yardımcı) elektrottur. Sinyal kaynağı, değişken bir R direnci ile seri bağlanmış bir bataryadan ibaret olan değişken bir güç kaynağıdır.

## 1.4.2. Voltametri de Kullanılan Temel Bileşenler

### 1.4.2.1. Voltametrik hücre

Elektrokimyasal analizlerde kullanılan hücreler, farklı hacimlerde kullanılabilecek şekildedir. Voltametrik hücrenin yüzeyi adsorpsiyon yapmayan cam malzemesinden yapılmaktadır. Elektrotların hücreye yerleştirilmesi ve gerek olduğu zamanlarda sistemden inert gazın geçişini sağlamak için teflondan özel bir kapak tasarlanmıştır.

### 1.4.2.2. Destek Elektrolitler ve Çözücüler

Elektroaktif maddenin elektrotta taşınması difüzyonun yanında iyonik göç ile de sağlanır. Elektroaktif maddenin iyonik göçünü engellemek için analiz ortamına eklenen çözeltilere destek elektrolit denir. Destek elektrolit derişiminin reaktantın derişimden oldukça fazla olduğunda elektrot ile yüklü tanecikler arasındaki itme ve çekme kuvvetlerinin sebep olduğu iyonik göç ihmal edilebilir küçük bir değere kadar düşer. Elektrokimyasal süreçte polarizasyon difüzyon kontrollü olur.

Elektrokimyasal analizler destek elektrolit ve çözücü ortamında yapılmaktadır. Voltametrik çalışmaya başlamadan önce destek elektrolit ve çözücü çok iyi belirlenmelidir. Voltametrik deneylerde kullanılan çözücünün ve destek elektrolitin çok saf olması önemlidir. Voltametrik deneyler için seçilecek olan çözücünün aşağıda belirtilen özelliklere sahip olup olmadığının çok iyi bilinmesi gerekmektedir.

- Elektrokimyasal iletkenlik,
- Elektriksel iletkenlik,
- Çözme gücü,
- Asit-baz özelliği,
- Viskozite,
- Kimyasal inertlik,
- Dielektrik sabiti,
- Kolay bulunabilirliği ve ucuzluğu,
- Kolay saflaştırılabilirliği.

Organik maddelerin elektrokimyasal çalışmalarında çözücü olarak dimetilformamid (DMF), dimetilsülfoksit (DMSO) ve asetonitril ( $\text{CH}_3\text{CN}$ )'dir. Organik çözücüler kullanıldığı zaman destek elektrolit olarak tetrabutylamonyum tetrafloroborat

(NBu<sub>4</sub>BF<sub>4</sub>) ve tetrabutylamonyum perklorat (TBAP) kullanılmaktadır. İnorganik maddelerin olduğu elektrokimyasal çalışmalarda su ve alkollerini kullanmak daha uygundur (Mülazımoğlu, 2008).

#### 1.4.2.3. Çalışma (İndikatör) Elektrotları (WE)

Elektrot yüzeyinde analite ait redoks tepkimelerin gerçekleştiği ve potansiyeli zamana bağlı olarak doğrusal olarak değişen elektrotlara denir. Çalışma elektrotu Teflon ya da Kel-F gibi içine bir bağlantı teli yerleştirilmiş olan inert bir malzemedendir yapılmış olan küçük, düz iletken disklerdir. Çalışma elektrotu üzerinde maddelerin indirgenmesi veya yükseltgenmesi ile akım oluşur. Maddelerin indirgenmesi sonucu oluşan akıma katodik akım, yükseltgenmesi sonucu oluşan akıma da anodik akım adı verilir. Çalışma elektrotunun sahip olması gereken özellikleri vardır. Bu özellikler;

- İletken olması,

İletken materyal olarak, platin ya da altın gibi inert bir metal, kalay oksit ya da indiyum oksit gibi bir yarı iletken veya civa filmi ile kaplanmış bir metal kullanılabilir.

- Çalışılan potansiyel aralığında inert olması,

Çözeltilerde kullanılan elektrotların potansiyel aralığı, elektrot türüne ve bu elektrotların daldırıldığı çözeltinin bileşimine bağlıdır.

- Negatif potansiyel sınırı yüksek olması,

Pozitif potansiyel sınırları çoğunlukla moleküler oksijen verecek şekilde, suyun oksidasyonu ile meydana gelen büyük akımlarla belirlenir. Negatif potansiyel sınırları ise suyun redüksiyonu sonucunda oluşan hidrojenden kaynaklanır.

- İstenilen geometrik şekil kolaylıkla verilebilmesi ve kolay işlenebilir olmasıdır.

Kullanılan temel çalışma elektrotu türleri aşağıdaki gibidir.

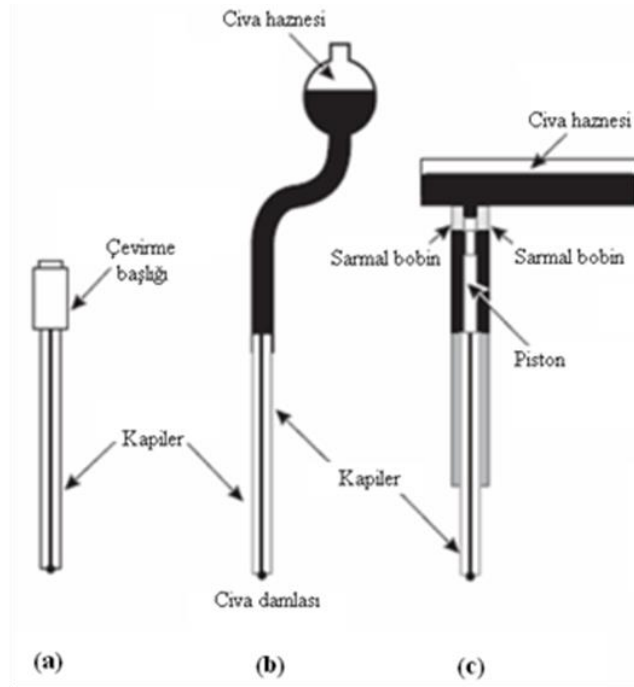
- ❖ Karbon esaslı (Camsı, Grafen, Nanotüp, Pasta, vb.)
- ❖ Metalik (Pt, Au, ...)
- ❖ Membran (Cam elektrot, Sıvı, Kristalin, Gaz duyarlı...)
- ❖ ISFET (İyon seçici alan etkili transistörler)
- ❖ Ultramikroelektrot (UME)
- ❖ Döner disk elektrot (RDE)
- ❖ Döner-halka disk elektrot (RRDE)

- ❖ Asılı civa damla elektrot (HMDE)
- ❖ Damlayan civa elektrot (DME)
- ❖ Statik civa damla elektrot (SMDE)

#### 1.4.2.3.1. Civa Elektrot

Civa, çok düşük sıcaklıklarda sıvı halde bulunan tek metaldir. Civa ile diğer metallerin yüzeyinin ince bir film şeklinde kaplanmasıyla civa film elektrotlar oluşur. Bu civa film elektrotlar diğer civa elektrot türleriyle benzer özellik gösterir.

Civa elektrotları, voltametriye yaygın olarak kullanılır. Yaygın olarak kullanılmasının bazı nedenleri vardır. Nedenlerinden ilki, bu elektrotlarla kullanılacak negatif potansiyel sınırının çok yüksek olmasıdır. Başka bir nedeni ise, kolayca oluşturulan yeni bir damla veya film üretilerek yeniden metalik yüzey oluşturulur ve birçok metal iyonu civa elektrotunun yüzeyinde amalgam oluşturarak tersinir olarak indirgenebilir. Akan ve damlayan civa elektrotlar kullanıldığında her seferinde yeni bir elektrot yüzeyi meydana gelir. Meydana gelen elektrotta oluşan ürünler veya ortamdaki kirliliklerin adsorpsiyonuyla elektrot yüzeyinin kirlenmesi önlenir. Civa film yüzeyi düzgün olduğunda katı elektrotlardaki gibi yüzey temizleme amaçlı herhangi bir işlem yapılmaz. Civa elektrotların yüzeyinin temizlenmesinde  $\text{HNO}_3$  ile kolayca yükseltgenerek kirliliklerinden arındırılır. Böylece elektrot defalarca kullanılır. Kükürt içeren bileşiklerde olduğu gibi bazı maddelerin civa yüzeyine kolayca adsorbe olması civa elektrotunun tek dezavantajıdır. Farklı şekillerdeki civa elektrotlar Şekil 1.9'da verilmiştir. Civa elektrotlar arasında en gelişmiş olanı Statik Civa Damla Elektrot (SMDE)'tur.



**Şekil 1.9.** Civa elektrotlar, **a)** Asılı Civa Damla Elektrot (HMDE), **b)** Damlayan Civa Elektrot (DME), **c)** Statik Civa Damla Elektrot (SMDE)

#### 1.4.2.3.2. Platin, Altın ve Diğer Soy Metal Elektrotlar

Platin (Pt) ve altın (Au), elektrot üretiminde en çok tercih edilen soy metal elektrotlarıdır. Bu metallerin tercih edilmesinin nedenleri aşağıda verilmiştir.

- Çok yüksek saflıkta hazırlanabilmesi
- Kolay işlenebilmesi
- İstenilen geometrik şekil kolaylıkla verilebilmesi
- Açık atmosferde uzun süre oksitlenmemesidir.

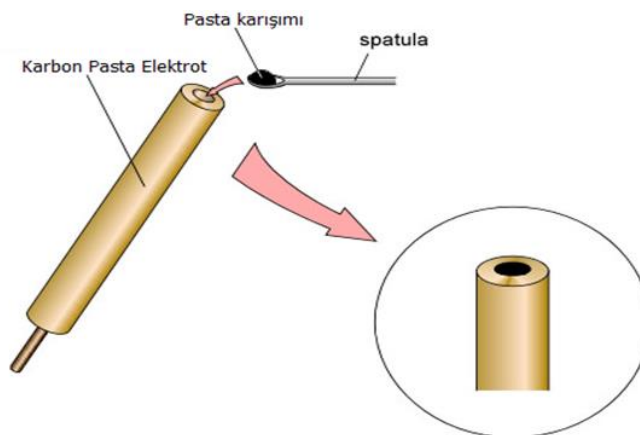
Çalışmanın içeriğine ve analitin niteliğine göre çalışmalarda istenilen doğrultuda farklı metaller tercih edilebilir. Platin (Pt), hidrojeni kolaylıkla adsorbe ettiğinden dolayı adsorplanmış hidrojen miktarından yola çıkılarak platin'in gerçek yüzey alanı hesaplanabilir. Paladyum (Pd), sulu ortamlarda kullanılan voltametri çalışmalarında kullanılmaz. Çünkü hidrojen paladyum metali içerisinde çözünür. Altın (Au) ise genellikle katodik çalışmalarda tercih edilir. Çünkü, hidrojen gerilimi yüksek olduğundan dolayı hidrojeni fazla adsorbe edemez. Pt, Pd ve Au içerisinde en yaygın olarak kullanılan Pt metalidir. Çünkü diğer metallere göre daha kolay işlenir. Şekil 1.10'da altın ve platin elektrotlara örnek verilmiştir.



Şekil 1.10. a) Altın elektrot, b) Platin elektrot

#### 1.4.2.3.3. Karbon Pasta Elektrot (CPE)

Karbon pasta elektrotlar ilk olarak Adams (1958) tarafından bulunmuştur. Karbon pasta elektrotlar, elektrot içeriğinin su ya da herhangi bir madde içerisinde çözünmesini ya da dağılmasını engellemek için belirli oranlarda farklı organik bağlayıcı özellikli mineral yağlarla grafit tozunun karıştırılmasıyla hazırlanırlar. Hazırlanan pasta elektrot gövdesi içine sıkıştırılarak doldurulur. Hazırlanan karbon pasta karışımının elektrota doldurulması Şekil 1.11’de görülmektedir.



Şekil 1.11. Karbon pasta elektrot ve pasta karışımının elektrota doldurulması

Karbon pasta elektrotlarında materyalin karbon kaynağı grafit tozudur. Karbon pasta elektrotunun iç malzemesinde kullanılan diğer bileşeni modifiye edici materyaldir.

Karbon pasta elektrotlar geniş bir potansiyel aralığına sahiptirler. Bu elektrotlar, kolay yenilenebilir yüzeyler, düşük maliyet ve düşük arka plan akımı sunmaktadır.

#### 1.4.2.3.4. Camsı Karbon Elektrot (GC)

Camsı karbon elektrot, grafit tozu parçacıklarının, sert ve yapıştırıcı madde ile aktif olmayan malzemedan yapılmış, elektrot gövdesine sıkıştırılmasıyla elde edilir. Karbon geniş bir potansiyel aralığına, düşük artık akıma, yüksek hassasiyete, kolay hazırlanabilme ve tekrarlanabilir yüzey yapısına sahip oluşu gibi birçok özellikleri yönünden ideal bir elektrot malzemesidir. Camsı karbon elektrotların yüzeyinde küçük gözenekler bulunur. Karbon elektrot materyali modifikasyondan önce temizlenmelidir. Çünkü karbon çok kolay okside olabilir. Bu oksidasyon, oksijen içeren atmosferde ısıtma ya da oksijen içeren lazer ışınına maruz kalması sonucunda ortaya çıkar. Camsı karbon elektrotun karbon pasta elektrota göre yüzeyi daha pürüzsüz ve düzgündür. Şekil 1.12’de camsı karbon elektrot örneği verilmiştir.



Şekil 1.12. Camsı karbon elektrot örneği

#### 1.4.2.3.5. Kalem Grafit Elektrot (PGE)

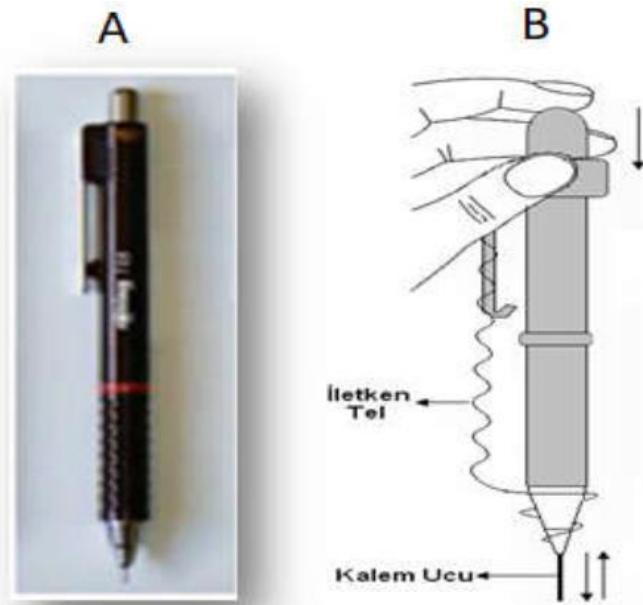
Elektrot yüzeyinin pasifleşmesi ile kullanılan yöntemin hassasiyetinin azalmasından dolayı son yıllarda GC elektrot üzerindeki anodik voltametri, rutin analitik tayinler yerine daha çok araştırma amaçlı kullanılmaktadır. Katı elektrotlar kullanılarak yapılan anodik voltametri yönteminde görülen sorunlarından biri olan

elektrot yüzeyinin pasifleşmesi, elektrot yüzeyinin temizliğinin düzgün yapılmamasından kaynaklanır. Katı elektrotların yüzeyi düzgün temizlenmez ise çalışma sırasında bazı bileşiklerin yükseltgenme ürünlerinin elektrot yüzeyinde ince bir film olarak birikir ve bunun sonucunda yöntemin aynı doğrulukla tekrar edilebilirliğini ve analitik cevabını azaltır. Bu nedenlerden dolayı tek kullanımlık, düşük maliyetli ve daha büyük bir aktif elektrot yüzeyine sahip karbon özellikli kalem grafit elektrotlara ihtiyaç duyulmuştur.

1990'lı yılların sonundan başlayarak kalem grafit elektrotlar (PGE) kullanılmaya başlanmıştır. Kalem grafit elektrotlar, camsı karbon elektrot ve karbon pasta elektrotlara karşı çok düşük maliyetlerinden dolayı alternatif olmuştur (Wang ve ark., 2000).

Ayrıca, tek kullanımlık PGE'ler, yüksek elektrokimyasal reaktiviteleri, iyi mekanik sertlikleri, düşük maliyeti, düşük teknolojisi, düşük arka plan akımı, geniş potansiyel penceresi, kimyasal inertlik ve modifikasyonu, yenilenmesi ve minyatürleştirilme kolaylığı gibi özellikler sayesinde eser metal analizleri (Bond ve ark., 1997; Blum ve ark., 1996), DNA (Karadeniz ve ark., 2003; Wang ve Kawde, 2001), immünolojik test (Engel ve Baumann, 1993), farmasötik formülasyonlardaki (Masawat ve ark., 2002) bazı ilaçların tayini için katodik veya anodik sıyırma voltametri gibi çeşitli uygulamalarda kullanılmıştır. PGE, kare dalga veya diferansiyel puls voltametri gibi daha hassas ve doğru bir voltametrik teknikle birleştirildiğinde çekici bir eser analizi tekniğine yol açmıştır (Gao ve ark., 2005). Farklı sertlik ve yarıçaplarda kurşun kalem uçları, grafitin, kil ve balmumunun belirli oranlarda karıştırılmasından sonra farklı sıcaklıklarda ısıl işlem ile üretilir (Şekil 1.13). Kalem ucunun sertlik ve siyahlık derecesi grafit ve kil oranlarına ve sıcaklığa bağlıdır. Kalem uçlarının sertlik derecelerini belirleyen en önemli faktör içeriğindeki grafit oranıdır. Grafit oranı arttıkça daha yumuşak ve daha kalın kalem uçlarına ulaşılır (Dündar, 2019).

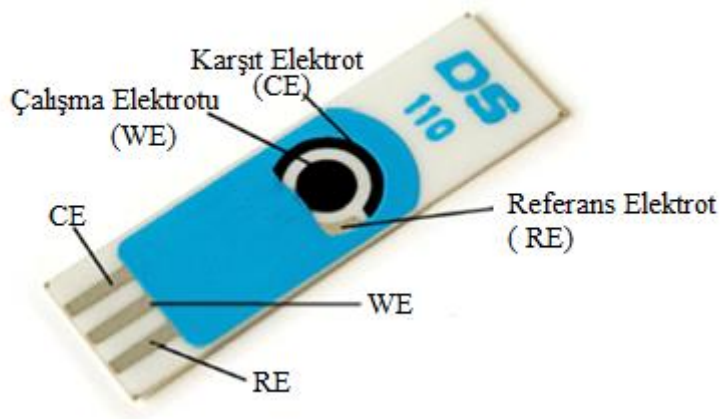
Kalem grafit elektrotlar, ne GC elektrot kadar sert, ne de CPE kadar kırılıgandır. Tek kullanımlık olmaları nedeniyle zaman alan elektrot yüzey temizleme veya parlatma işlemine gerek yoktur. PGE'ler, çalışmada kullanıldıktan sonra atılabilirliği sayesinde kolayca biriktirilmesi ile çevre kirliliğine etkisi yoktur.



Şekil 1.13. Ticari kurşun kalem (A) ve kalem-ucu grafit elektrotunun şematik gösterimi (B)

#### 1.4.2.3.6. Perde Baskılı Elektrot (SPE)

Son yıllarda elektroanalitik ölçümlerinde perde baskılı elektrotlar (SPE'ler) yaygın olarak kullanılmaktadır. SPE'ler çalışma, karşıt ve referans elektrotları olmak üzere üç elektrotlu bir konfigürasyon oluşturur. Üç elektrotun tümü tek bir şerit üzerine basılmıştır (Şekil 1.14). Bu elektrot geniş potansiyel aralığına, üretimi ve kullanımı kolay, çok yönlü, taşınabilir, küçük boyutlu ve analiz için mikrolitre düzeyindeki miktarlarda numune gerektirmesi özelliklere sahiptir (Matters ve ark., 2011; Ahmed ve ark., 2015). SPE'ler tek kullanımlık, tekrar edilebilirlik ve atılabilirlik avantajlarına sahiptir ve ayrıca geleneksel katı elektrotlarda olduğu gibi elektrot yüzeyinin parlatılmasına veya temizlenmesine gerek yoktur.



Şekil 1.14. Perde baskılı elektrot örneği

#### 1.4.2.3.7. Modifiye Elektrotlar

Katı elektrotların elektrokimyadaki kullanımı modifiye edilebilir özelliğe ve farklı uygulama alanlarına sahip olması nedeniyle son yıllarda önem kazanmaktadır. Modifikasyon, iletken bir yüzeyi belirli amaçlar için farklı elektroaktif türler yardımı ile kimyasal değişikliğe uğratma işlemi olarak tanımlanabilir. Modifikasyon sonucunda elde edilen elektrota modifiye elektrot denir. Modifiye elektrotlarda elektrot yüzeyine, kimyasal maddeler kendiliğinden ya da dışarıdan uygulanan bir etki ile tutunur. Böylece elektrot yüzeyindeki elektron aktarım tepkimelerinin hızları değiştirilebilir, duyarlı ve seçici özelliklerde tayin yapılabilir. Modifikasyon işlemi ile elektrot yüzeyi aktif hale getirilir. Modifiye edilmiş elektrotlar, elektroanaliz, elektrokataliz, elektrosentez, enerji dönüşümü ve ilaç salınım sistemleri amacıyla çok çeşitli uygulama alanlarında kullanılmaktadır. Modifiye edilen elektrotların sadece elektrot yüzeyinde değişiklik olur, elektrotun iç kısmında bir değişiklik olmaz. Elektrot yüzeyindeki elektron aktarım hızlarını değiştirebilmek için elektrot yüzeylerinin tabaka ve elektroaktif ince filmlerle kaplanmalıdır.

Katı elektrotların modifiye edilebilir olmaları civa elektrotuna göre üstün kılmaktadır. Elektriksel olarak iletken özelliğe sahip malzemeler, elektrokimyasal metotlarla modifiye edilebilir. Karbon; bir metal, bir yarı iletken veya bir iletken polimer, substrat malzeme olarak kullanılabilir. İyi bir substratın aşağıda belirtilen özelliklere sahip olması gerekir.

- İçinde bulunduğu çözüldüden gelebilecek olan kimyasal etkilere ve korozyona karşı

iyi bir direnç göstermelidir.

- Elektriksel iletkenliği büyük olmalıdır.
- Mekanik olarak kararlı bir yapıya sahip olmalıdır.
- Bileşikler substrat yüzeyine kovalent bağlarla bağlanacak ise, substrat bu bağlanma reaksiyonu için uygun olmalıdır (Özdemir, 2006).

Genellikle elektrot materyali olarak C, Pt ve Au kullanılır. Bunun sebebi kararlılıklarının kimyasal ve mekanik olarak yüksek olmasıdır. Kullanım süresi boyunca elektrot yüzeyinin değişmemesi kimyasal ve mekanik yönden kararlı olduğunu gösterir. Kimyasal reaksiyonların yavaş ilerlemesi veya yüzeyin etkileştiği çözeltilerden gelen safsızlıkların adsorpsiyonu sonucu yüzey değişime uğrayabilir (Mülazımoğlu, 2008).

Kaplanmış elektrot yüzeyi uygun teknikle temizlendiği zaman elektrotun yüzeyinden kolayca ayrılabilir. Başka reaksiyonlar için elektrot tekrar kullanılabilir hale getirilir.

#### 1.4.2.4. Referans (Karşılaştırma) Elektrotları (RE)

Elektroanalitik uygulamalarının esnasında potansiyeli sabit kalan, çalışılan çözeltilerin bileşiminden etkilenmeyen elektrotlardır. İdeal bir referans elektrotunda bulunması gereken özellikler aşağıdaki gibidir.

- Tersinir olmalı,
- Nernst eşitliğine uymalı,
- Zamanla potansiyeli değişmemeli,
- Az miktarda akım uygulandıktan sonra önceki (orjinal) potansiyele geri dönmeli,
- Sıcaklık değişimlerine karşı potansiyeli çok küçük değişim göstermelidir.

En sık kullanılan referans elektrotlar aşağıdaki gibidir.

- Standart Hidrojen Elektrot (SHE)
- Doymuş Kalomel Referans Elektrot (SCE)
- Gümüş – Gümüş Klorür Elektrot (Ag/AgCl)
- Ag/ Ag<sup>+</sup> Elektrot

#### 1.4.2.4.1. Standart Hidrojen Elektrot (SHE)

Standart hidrojen elektrot, elektrokimyada ilk olarak kullanılan elektrottur. Standart hidrojen elektrot, bir platin telin 1 atm basınçtaki hidrojen gazı ile doyurulmuş, 1 M hidrojen iyonu içeren çözeltinin içerisine daldırılmasıyla oluşur. Bu elektrotun potansiyeli sıfır kabul edilir. Standart hidrojen elektrotun potansiyeli; sıcaklığa, çözeltideki hidrojen iyonu derişimine ve hidrojen gazının basıncına bağıdır. Standart hidrojen elektrotta aşağıdaki reaksiyon gerçekleşmektedir.



SHE'de elektrot olarak kullanılacak madde; katı, iletken ve inert olmalıdır. SHE, genellikle hücre potansiyeli ve pH ölçümlerinde kullanılır. Saf hidrojen gazı elde edilmesi ve aktifliği bir olan HCl çözeltisi hazırlamanın güç olması bu elektrotun dezavantajları arasındadır. Bu nedenlerle pratik çalışmalarda diğer referans elektrotlar öncelikle tercih edilmektedir.

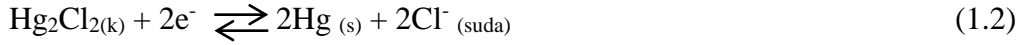
#### 1.4.2.4.2. Doymuş Kalomel Referans Elektrot (SCE)

Doymuş kalomel elektrotun (SCE) hazırlanması kolaydır, bu nedenle çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Kalomel ( $\text{Hg}_2\text{Cl}_2$ ) ve civadan ( $\text{Hg}$ ) oluşan bir karışımın, metalik civa ve potasyum klorür ( $\text{KCl}$ ) çözeltisine batırılması ile oluşur. Şekil 1.15'de kalomel referans elektrot örneği verilmiştir.



Şekil 1.15. Kalomel referans elektrot

Kalomel referans elektrotunda;



tepkimesi meydana gelir. Bu tepkimenin potansiyeli ortamdaki çözünmeyen tuzun iyonunun ( $\text{Cl}^-$  iyonu) derişimine bağıdır.

Doymuş kalomel referans elektrotun kullanımı bütün sistemler için uygun değildir. Yüksek sıcaklık katsayısına sahip olması en büyük dezavantajıdır. Bu elektrotun sıcaklıkla potansiyeli fazla değişim gösterir. Buna rağmen akım değişimlerine karşı oldukça dayanıklıdır. Doymuş kalomel referans elektrotun elektrot potansiyeli 25 °C’de standart hidrojen elektrotuna göre + 0.244 V bulunmuştur.

Doymuş kalomel elektrottaki doymuş kelimesi kalomel derişimini değil, potasyum klorür’ün (KCl) derişimini ifade eder.

#### 1.4.2.4.3. Gümüş – Gümüş Klorür Elektrot

Bir gümüş (Ag) telin ucu gümüş klorür (AgCl) ile kaplanarak, gümüş klorür ile doygun potasyum klorür (KCl) çözeltisine daldırılmasıyla elde edilir. Gümüş - gümüş klorür elektrot örneği Şekil 1.16’da verilmiştir.



Şekil 1.16. Ag/AgCl (3M KCl) referans elektrot

Bu elektrotta elde edilen reaksiyon aşağıdaki gibi gerçekleşir.



Sulu ortam referans elektrotu olan gümüş-gümüş klorür referans elektrotu oldukça yaygın kullanılmaktadır. Elektrotun yapısı basittir, kolayca hazırlanabilir. Gümüş-gümüş klorür elektrotunun yapısı, kalomel elektrotuna benzer.

Bu elektrotun referans sistemindeki elektrolit çözeltisi genellikle bir potasyum klorür çözeltisidir (konsantrasyonu çoğunlukla doymuş veya 3M). Gümüş-gümüş klorür referans elektrotu, yüksek sıcaklıklarda ölçümlerin mümkün olması bakımından büyük

avantaja sahiptir. Ayrıca gümüş iyonları civa (I) iyonlarına göre daha az sayıda analitle reaksiyona girerler.

#### 1.4.2.4.4. Ag/Ag<sup>+</sup> Referans Elektrot

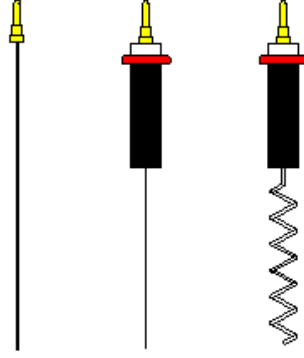
Gümüş-gümüş klorür referans elektrotu içerisindeki Cl<sup>-</sup> iyonu çözeltisi yerine gümüş nitrat (AgNO<sub>3</sub>) çözeltisi ilave edilerek elde edilen referans elektrotudur. Şekil 1.17’de Ag/Ag<sup>+</sup> referans elektrot örneği verilmiştir. Çalışmalarda susuz ortamlarda kullanılır. Bu elektrotta gerçekleşen reaksiyon;



Şekil 1.17. Ag/Ag<sup>+</sup> referans elektrot

#### 1.4.2.5. Yardımcı (Karşıt) Elektrotlar (AE)

Elektronlar için kaynak veya havuz oluşturan, elektrokimyasal hücre içinde akımın çalışma elektrotuna aktarılmasını sağlayan elektrottur. Akım, karşıt elektrot üzerinden geçtiği için genellikle soy metallerden seçilir. Genellikle platin tel kullanılır. Bunun yanı sıra grafit, tantal veya tungsten telde kullanılmaktadır. Karşıt elektrotların genellikle potansiyeli ölçülmez ve bilinmez. Karşı elektrot alanının, çalışma elektrotunkinden önemli ölçüde daha büyük olması gerekir. Karşıt elektrot olarak deneylerde kullanılan Pt tel elektrot çeşitleri genellikle Şekil 1.18’deki gibidir.



Şekil 1.18. Çeşitli karşıt Pt elektrot türleri

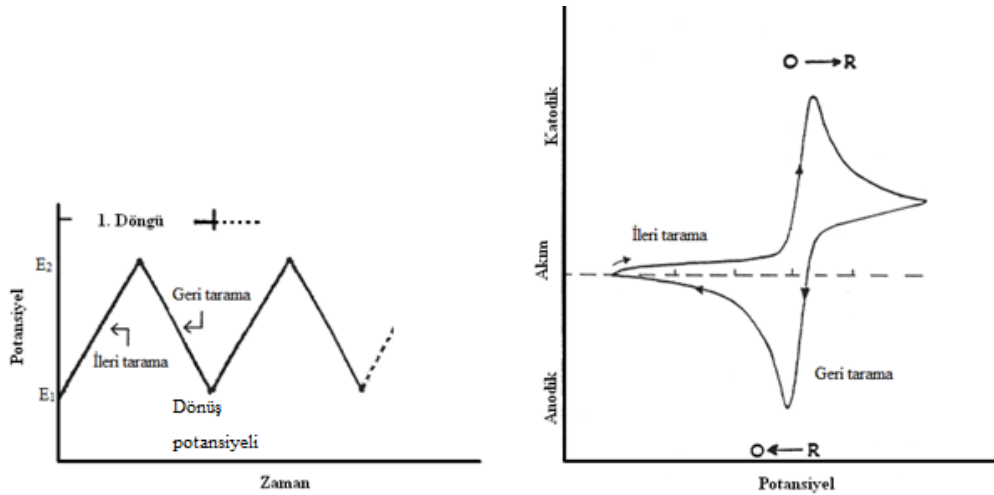
## 1.5. Voltametrik Teknikler

Voltametrde, çalışma elektrotuna zamana bağı bir potansiyel uyarma sinyali uygulanır, uyarma sinyalleri farklı şekillerde uygulanabilir. Uygulanan farklı uyarma sinyallerine göre de farklı bir akım cevabı oluşur. Uyarma sinyallerinin farklı şekillerde uygulanmasıyla farklı voltametrik teknikler geliştirilmiştir.

### 1.5.1. Dönüşümlü Voltametri (CV)

Dönüşümlü voltametri (CV), kimyanın birçok alanında önemli ve yaygın olarak kullanılan bir elektroanalitik teknik haline gelmiştir. Nadiren kantitatif tayinler için kullanılır, ancak redoks reaksiyonlarının incelenmesi, reaksiyon ara maddelerinin gözlenmesi ve elektrokimyasal olaylar sonucunda elektrotta oluşan ürünlerin reaksiyonların tespiti için yaygın olarak kullanılır.

Dönüşümlü voltametrde, elektrolit çözelti içerisindeki çalışma elektrotuna zamanla doğrusal olarak artan bir potansiyel uygulandığında elde edilen akım-potansiyel eğrisi bir dönüşümlü voltamogramdır. Potansiyelin zamanla değişme hızına tarama hızı adı verilir. Bu teknik, potansiyel taraması ileri yönde belli bir potansiyel değerine ulaştıktan sonra yine doğrusal olarak azalacak biçimde ters çevrilmesi esasına dayanır. Dönüşümlü voltametrde ileri ve geri yöndeki potansiyel tarama hızları aynı olabileceği gibi, farklı tarama hızları da kullanılabilir. Analize bağı olarak, bir tam döngü, bir kısmi döngü veya birçok döngü gerçekleştirilebilir. Dönüşümlü voltametrde potansiyel-zaman ilişkisi ve elde edilen voltamogram Şekil 1.19'daki gibidir.



Şekil 1.19. Dönüşümlü voltametri de potansiyel-zaman ve potansiyel-akım eğrileri

Dönüşümlü voltametri de üçgen dalga şeklinde bir potansiyel taraması kullanılır. Üçgen dalga şekli ileri ve bunun tersi yöndeki potansiyel taramasını temsil eder. Çalışma elektrotuna önce bir başlangıç potansiyelinden ( $E_1$ ), bir sınır potansiyeline ( $E_2$ ) kadar doğrusal olarak artan bir potansiyel taraması uygulanır. Sonra bu potansiyel taraması  $E_2$  potansiyelinden  $E_1$  potansiyeline geri çevrilir (Mülazımoğlu, 2008).

Taramanın ters yöne döndüğü potansiyellere dönüş potansiyeli denir. Dönüş potansiyelleri, bir veya birden fazla türün difüzyon kontrollü indirgenme ya da yükseltgenmesini gözlemleyebilecek şekilde tercih edilmelidir. İlk taramanın yönü analiz örneğinin bileşimine dayalı olarak pozitif yönde olabileceği gibi negatif yönde de olabilir. Daha negatif potansiyellere doğru giderek tarama yapılıyorsa buna ileri tarama, tersi yöndekine ise geri tarama denir.

Dönüşümlü voltametri tekniğinde; difüzyon, adsorpsiyon ve elektron aktarım sayısı ile gerçekleştirilen kimyasal tepkimelerin var olup olmadığı ve varsa büyüklüğü, tarama hızı değiştirilerek tarama hızı-pik akımı yüksekliğinin değişiminden yararlanılarak incelenebilir. Ayrıca ileri ve geri tarama piklerine bakılarak tepkimenin mekanizması hakkında fikir edinilebilir ve kinetik veriler elde edilebilir.

Dönüşümlü bir voltamogramdaki önemli parametreler, sırasıyla katodik ve anodik pik noktalarının pik potansiyelleri ( $E_{pk}$ ,  $E_{pa}$ ) ve pik akımlarıdır ( $i_{pk}$ ,  $i_{pa}$ ). Dönüşümlü voltametri de ileri yönde yapılan taramada maddenin indirgenmesinde katodik pik ( $E_{pk}$ ), bu indirgenmiş maddenin geri yöndeki potansiyel tarama sırasında tekrar yükseltgenmesinden dolayı anodik pik ( $E_{pa}$ ) oluşur. Tersinir bir elektrot reaksiyonu için anodik pik potansiyeli ile katodik pik potansiyeli arasında  $(0,0592/n)$

V'luk bir potansiyel farkı olmalıdır. Burada n, yarı reaksiyonda kullanılan elektron sayısıdır.

$$\Delta E_p = E_{pa} - E_{pk} = 0,0592/n \quad (1.5)$$

İleri yönde yapılan tarama esnasında oluşan ürün kararlı yapıda ise anodik pik akımı ( $i_{pk}$ ) ve katodik pik akımına ( $i_{pa}$ ) eşit, ürün kararlı yapıda değil ise anodik pik akımı, katodik pik akımından daha küçük olur ve ürünün çok hızlı bir şekilde tüketilmesinden dolayı anodik pik tamamen kaybolur.

Elektrot tepkimesinin tersinirliği azaldıkça katodik ve anodik piklerin potansiyelleri birbirinden farklılaşır ve daha yayvan şekilde gözlenir.  $\Delta E_p$  değerleri elektrot reaksiyonunun hız sabitinin bir ölçüsüdür.

### 1.5.1.1. Tersinir Reaksiyonlar

Tersinir bir indirgenme reaksiyonunda elektrot reaksiyonunun;



şeklinde gerçekleştiğini ve başlangıçta çözeltide sadece Ox maddesinin bulunduğunu varsayalım. Ayrıca elektron aktarımı dışında herhangi bir kimyasal reaksiyonun bulunmadığını ve elektrot yüzeyinde adsorpsiyon olayı meydana gelmediğini düşünelim. Potansiyel tarama hızının çok yavaş olması durumunda akım-potansiyel (i-E) grafiği belli bir potansiyelden sonra sınır akımına ulaşır ve akım potansiyelden bağımsız hale gelir. Potansiyel tarama hızı arttıkça, akım-potansiyel grafiği bir pik haline gelir ve bu pik yüksekliği tarama hızı ile doğrusal olarak artar.

Elektrokimyasal sistemde, herhangi bir potansiyelde, kararlı hâl durumunda ve tarama hızının yavaş olması durumunda, elektrot yüzeyinden belli uzaklıktaki reaktif derişimi sabittir. Ayrıca Nernst Difüzyon Tabakası adı verilen elektrot yüzeyine çok yakın bir tabakada konsantrasyon gradienti doğrusaldır. Difüzyon tabakasında meydana gelen tersinir bir reaksiyon için, [Ox]/[Red] oranı Nernst eşitliği ile potansiyele bağlıdır. Negatif yönde potansiyel uygulandıkça, reaktifin elektrot yüzeyindeki konsantrasyonu ([Ox]) azalır ve yani konsantrasyon gradienti artar ve buna bağlı olarak da akım artar. Bu durum aşağıdaki eşitlikten (Nernst Eşitliği) kolayca görülebilir;

$$E = E^{\circ} - \frac{RT}{nF} \ln \frac{[\text{Red}]}{[\text{Ox}]} \quad (1.7)$$

Uygulanan potansiyelin bir sonucu olarak, reaktifin elektrot yüzeyindeki derişimi belli bir süre sonra sıfır olur. Reaktif derişiminin sıfır olduğu bu potansiyelden sonra artık konsantrasyon gradienti değişmez ve bu durumun sonucu olarak akım sabit hale gelir.

Uygulanan potansiyelin tarama hızının yüksek olması durumunda, difüzyon hızı denge durumuna ulaşacak kadar yüksek değildir. Böyle bir durumda, difüzyon tabakasındaki konsantrasyon profili doğrusal olmaz ve uygulanan potansiyel ile [Ox]/[Red] ilişkisi Nernst eşitliği göre ifade edilemez. Uygulanan potansiyel, Ox'un indirgemeye yetecek büyüklüğe eriştiğinde, elektrot yüzeyinin konsantrasyonu ile çözelti konsantrasyonu birbirine eşittir. Ox'un indirgenmeye başladığı potansiyelde elektrot yüzeyi ile ana çözeltideki Ox konsantrasyonu arasında bir fark oluşacaktır. Bu konsantrasyon farkından dolayı, elektrot yüzeyi ile ana çözelti arasında meydana gelen konsantrasyon gradientinin etkisi ile elektroaktif madde elektrot yüzeyine doğru difüzlenecek ve bunun sonucunda akım oluşacaktır. Potansiyel negatifleştikçe, elektrot yüzeyindeki Ox konsantrasyonu çözeltideki Ox konsantrasyonuna göre daha da az olacaktır. Uygulanan negatif potansiyelin sonucu olarak, belli bir potansiyelde Ox'in elektrot yüzeyindeki konsantrasyonu sıfır olacaktır.

Hızlı taramada, herhangi bir potansiyelde, elektrot yüzeyindeki konsantrasyon gradienti, kararlı haldeki gradientine göre daha büyük ve bunun sonucu olarak da akım daha fazladır.

Elektrot yüzeyindeki Ox konsantrasyonu sıfır olduğunda, konsantrasyon gradientinin azalmasıyla birlikte akım da azalacaktır. Bu etkilerin sonucunda, akım-potansiyel (i-E) grafiği pik şeklinde olacak ve pik yüksekliği de tarama hızındaki artmaya bağlı olarak artacaktır.

Potansiyel taraması hızlı ve geriye doğru yapıldığı zaman elektrot yüzeyinde yeteri kadar Red bulunacağından  $E^{\circ}$  değerinden itibaren daha pozitif potansiyelerde Red yükseltgenmeye başlayacaktır. Bu yükseltgenmeye bağlı olarak, ters taramada da akım oluşacaktır. Ters tarama esnasında  $E^{\circ}$  değerine kadar Ox indirgenmeye yani Red oluşmaya devam edecektir. Ters taramada potansiyel pozitifleştikçe Nernst eşitliğine göre Red elektrot yüzey konsantrasyonu azalacak ve yeteri kadar pozitif değerlerde sıfıra gidecektir. İleri taramadaki düşünce şekli ile geri taramada da bir pik elde

edileceği kolayca anlaşılabilir. Ancak deney sırasında elektrot yüzeyinde oluşan Red, çözeltiye doğru difüzleneceğinden ters yöndeki pik akımı (anodik akım) katodik akımdan biraz daha düşük olacaktır.

CV'de pik akımının değeri ( $i_p$ ) için sınır durumları ve tarama hızı göz önüne alınarak ve  $D_{Ox} = D_{Red} = D$  kabul edilerek Fick'in ikinci kanunundan matematiksel olarak aşağıdaki eşitlik türetilir.

$$I_p = 0.4463 nF \left( \frac{nF}{RT} \right)^{1/2} C_o^\infty D^{1/2} v^{1/2} \quad (1.8)$$

Bu eşitlik Randles-Sevcik eşitliği olarak bilinir. 25 °C'de Randles-Sevcik eşitliği aşağıdaki şekle dönüşür.

$$I_p = -(2,69 \times 10^5) n^{3/2} C_o D^{1/2} v^{1/2} \quad (1.9)$$

Eşitliğe göre;

$I_p$  : Akım yoğunluğu, A/cm<sup>2</sup>

$D$  : Difüzyon katsayısı, cm<sup>2</sup>/s

$v$  : Tarama hızı, V/s

$C_o$  : Ox'un ana çözelti konsantrasyonu, mol/cm<sup>3</sup>

Eşitliklerden de anlaşılacağı üzere pik akımı elektroaktif maddenin konsantrasyonu ve tarama hızının karekökü ile doğru orantılıdır. Kullanılan elektrotun ultramikro elektrot olması durumunda bu eşitlik aşağıdaki gibidir.

$$i_{ss} = 4 r nF C_o D_o \quad (1.10)$$

denklemdaki  $r$ ; ultramikro elektrotun yarıçapını gösterir.

Bir sistemin tersinir olup olmadığı CV verileri ile test edilebilir. Eğer  $I_p-v^{1/2}$  grafiği doğrusal ise ve orijinden geçerse sistem tersinirdir. Bunlarla beraber bir sistemin tersinir olabilmesi için bazı kriterlere uyması gerekmektedir. Tersinirlik testi için kriterler aşağıda verilmiştir.

1.  $\Delta E_p = E_{pa} - E_{pk} = 59/n \text{ mV}$

2.  $|E_p - E_{p/2}| = 59/n \text{ mV}$

3.  $|I_{pa} / I_{pk}| = 1$

4.  $I_p \propto v^{1/2}$

5.  $E_p, v$  den bağımsızdır.

6.  $E_p$ 'den daha negatif (veya daha pozitif) potansiyellerde  $I^2 \propto t$ 'dir.

Bir sistemin tersinir olması için yukarıdaki kriterlerin hepsinin geçerli olması gereklidir. Bir veya birkaçı geçerli değilse sistem tersinir değildir. Böyle reaksiyonlar ya

tersinmez ya da kabul edilenden daha kompleks bir mekanizmaya sahiptir. Yeterince geniş bir tarama hızı aralığında  $I_p$  ve  $E_p$ 'nin  $v$  ile ilişkisi test edilmelidir.

### 1.5.1.2. Tersinmez Reaksiyonlar

Tersinir sistemlerde, bütün potansiyel değerlerinde, elektron aktarım hızı kütle aktarım hızından büyüktür ve Nernst eşitliği elektrot yüzeyinde geçerlidir. Tersinmez reaksiyonlarda ise elektron aktarım hızı yeterince büyük olmadığından Nernst Eşitliği geçerli değildir. Bu nedenle CV voltamogramının şekli, tersinir durumdan farklıdır. Tersinmez bir reaksiyonda, potansiyel tarama hızı çok düşük iken elektron aktarım hızı kütle aktarım hızından yüksek olduğunda sistem tersinir gibi gözlenebilir. Tarama hızı arttıkça kütle aktarım hızı artar ve elektron aktarım hızı ile aynı seviyeye gelir. Tarama hızı arttıkça anodik ve katodik pik potansiyelleri birbirinden uzaklaştığında bu durum ortaya çıkar.

Tersinmez sistemler için, 25 °C'de, Fick yasalarından türetilen pik akımı eşitliği aşağıdaki gibidir.

$$I_p = (2,99 \times 10^5) n (\alpha_c n_\alpha)^{1/2} C_o D_o^{1/2} v^{1/2} \quad (1.11)$$

Bu eşitlikte,  $n_\alpha$  aktarılan toplam elektron sayısıdır. Buna hız tayin basamağında aktarılan elektron sayısı da dahildir. Tersinmez sistemlerde de pik akımı, konsantrasyon ve potansiyel tarama hızının kare kökü ile doğru orantılıdır.

Tam tersinmez bir sistemde anodik pik gözlenmez. Ancak anodik pikin gözlenmeyişi sistemin tersinmez bir sistem olduğunu göstermez. Elektron aktarım basamağını takip eden çok hızlı bir kimyasal reaksiyon varlığında aynı durum söz konusudur. Oluşan ürün, hızlı bir şekilde başka bir maddeye dönüştüğünde ters taramada anodik pik gözlenmeyebilir.

Tersinir durumda  $E_{pk}$ , tarama hızının bir fonksiyonu olmadığı halde tersinmez durumda,  $v$  ile aşağıdaki eşitliğe göre değişir.

$$E_{pk} = K - (2.3RT) / (2 \alpha_c n_\alpha F) \log v \quad (1.12)$$

Bu eşitlikte, tersinmez bir elektron transfer reaksiyonunun katodik pik potansiyeli, tarama hızı arttıkça negatif bölgeye kayar ve bu kaymanın miktarı her 10 birimlik  $v$  artışına karşı 25 °C'de  $30 / \alpha_c n_\alpha$  mV'dur.

Tersinir sistemlerin uyduğu kriterler olduğu gibi tersinmez sistemlerinde vardır. Tersinmez bir sistemin aşağıdaki kriterlerin tümüne uyması gerekir.

1. Anodik pik gözlenmez (Ters tarama piki gözlenmez).

2.  $I_p^k \propto \nu^{1/2}$
3.  $E_p^k$  kayması  $25^\circ\text{C}$ 'de tarama hızındaki 10 birimlik artmada  $30/\alpha_c n \alpha'$ 'dir.
4. Tarama hızı 10 kat artarsa  $|E_p - E_{p/2}| = 48/(\alpha_c n \alpha)$  mV'dur.

### 1.5.1.3. Yarı Tersinir Reaksiyonlar

Bir sistemde akım, hem elektron aktarımı hem de kütle transferi ile oluşuyorsa bu sistem yarı tersinirdir.

Bir reaksiyon aşağıdaki kriterleri sağlarsa yarı tersinirdir.

1.  $I_p$ ,  $\nu^{1/2}$  ile artar ancak doğrusal değildir.
2.  $I_p^a/I_p^k = 1$  dir. (Eğer  $\alpha_c = \alpha_a = 0,5$  ise)
3.  $\Delta E_p > 59/n$  mV ve  $\Delta E_p$ ,  $\nu$  ile artar.
4.  $E_p^k$ ,  $\nu$  nin artması ile negatif değerlere kayar.

### 1.5.1.4. Elektrot Mekanizmasının CV ile İncelenmesi

Dönüşümlü voltametri ile elektron transferine eşlik eden kimyasal reaksiyonların varlığı ve bu reaksiyonların mekanizmalarının araştırmaları yapılır. Dönüşümlü voltametri yöntemiyle mekanizma çalışmalarında olabildiğince geniş potansiyel tarama hızı aralıklarında çalışma yapılır. En çok rastlanan mekanizmalar CE, EC ve ECE'dir. E; elektrot üzerinde tek elektron transferini, C; ise elektron transferine eşlik eden kimyasal reaksiyona karşılık gelmektedir.

#### 1.5.1.4.1. CE Mekanizması

Bir elektrot reaksiyonunda önce elektroaktif maddenin oluşması ve bunu takiben elektron aktarım basamağının meydana gelmesi CE mekanizması olarak adlandırılır.



Bu tip mekanizmalarda, başlangıç maddeleri elektroaktif olmayan maddelerdir ve bu maddeler elektrot yüzeyinde indirgenme ve yükseltgenme tepkimesi vermezler. Elektroaktif tür ise kimyasal basamak sonunda meydana gelen maddedir. C

basamağının hızı çok yavaş ve E basamağı tersinir ise akım hız kontrollüdür ve CV'de pik gözlenmez. Akım değişen potansiyelle belli bir sınır değerine ulaşır. Bunun yerine kararlı haldeki gibi DC polarogramına benzer bir voltamogram gözlenir. Burada gözlenen sınır akımından, kimyasal reaksiyonun hız sabitleri aşağıdaki eşitlik yardımıyla hesaplanır.

$$I_l = -nF C_y D^{1/2} K(k_f+k_b)^{1/2} \quad (1.14)$$

Bu eşitlikte K, kimyasal basamağın denge sabitidir. Kimyasal tepkimenin hızı çok yüksek olur ise CV voltamogramı, normal difüzyon kontrollü durum ile aynıdır.

CE mekanizmasının koşulları aşağıdaki gibidir.

1. Tarama hızı arttıkça  $I_p^k / \nu^{1/2}$  azalır.
2.  $I_p^a / I_p^k$  oranı  $\nu$  ile artar ve bu oran  $\geq 1$  dir.

#### 1.5.1.4.2. EC Mekanizması

EC mekanizması, bir elektrot reaksiyonunun, ilk önce bir elektron aktarım basamağı (E) ve ardından onu takip eden bir kimyasal basamağından (C) oluşur.



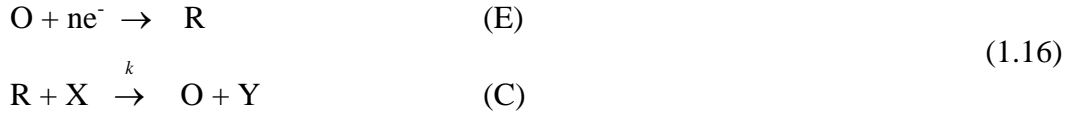
Eğer elektrokimyasal basamak tamamen tersinmez ise veriler kinetik açıdan incelenemez. Elektrokimyasal basamağın tersinir olduğu durumda kimyasal reaksiyon basamağı hızlıysa anodik pik gözlenemez. Ancak kimyasal basamağın hızı düşük ise anodik pik gözlenir (Mülazımoğlu, 2008).

EC mekanizmasının kriterleri aşağıdaki gibidir.

1.  $|I_p^a / I_p^k| < 1$  dir. Ancak  $\nu$  arttıkça bu oran 1'e yaklaşır.
2.  $I_p^k / \nu^{1/2}$  oranı  $\nu$  arttıkça çok az da olsa azalır.
3.  $E_p^k$ , tersinir durumdakine göre daha pozitifdir.
4. Artan  $\nu$  ile  $E_p^k$  negatif bölgeye kayar ve saf kinetik bölge için  $\nu$ 'deki 10 kat artış (reaksiyon birinci dereceden ise)  $30/n$  mV kaymaya neden olur. Reaksiyon ikinci dereceden ise kayma  $19/n$  mV'dur.

### 1.5.1.4.3. EC<sub>katalitik</sub> Mekanizması

EC mekanizmasının özel bir halidir. EC<sub>katalitik</sub> mekanizmasında elektroaktif tür elektrokimyasal değişikliğe (indirgenme ya da yükseltgenme) uğradıktan sonra bir kimyasal reaksiyon ile tekrar oluşur.



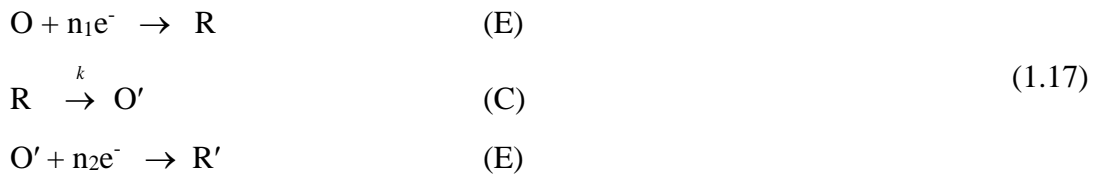
$I_p^k/v^{1/2}$  oranı tarama hızının azalmasıyla artar. Bu durum sadece EC<sub>katalitik</sub> mekanizmasında görülür.

Katalitik mekanizmasının koşulları aşağıdaki gibidir.

1.  $|I_p^k/v^{1/2}|$  oranı  $v$ 'nin artmasıyla azalır.
2.  $I_p^k$ , düşük tarama hızlarında sınır değere ulaşabilir.
3.  $I_p^k$  değeri Randles-Sevcik eşitliğinden beklenenden daha büyüktür.
4.  $|I_p^a/I_p^k| < 1$ 'dir (Mülazımoğlu, 2008).

### 1.5.1.4.4. ECE Mekanizması

Bu mekanizmaya göre elektroaktif madde indirgindikten sonra kimyasal reaksiyon sonucu yine başka bir elektroaktif maddeye dönüşür.



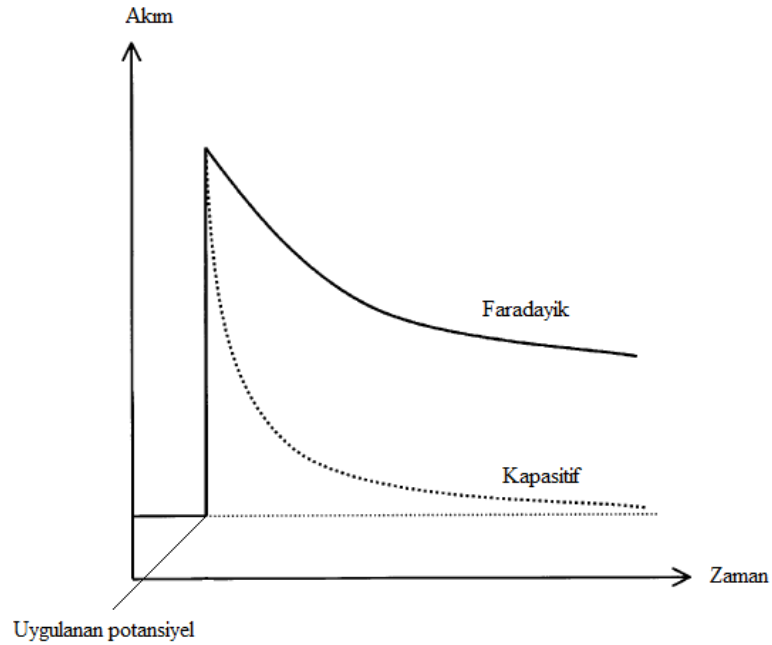
ECE mekanizmasının koşulları aşağıdaki şekildedir.

1.  $|I_p^k/v^{1/2}|$  oranı tarama hızı ile değişkendir. Ancak yüksek ve düşük tarama hızlarında limit değere ulaşır ve  $|I_p^k/v^{1/2}|$  (düşük  $v$ )  $>$   $|I_p^k/v^{1/2}|$  (yüksek  $v$ ) dir.
2.  $I_p^a/I_p^k$  oranı, tarama hızı arttıkça artar ve yüksek tarama hızlarında 1'e yaklaşır (Bard ve Faulkner, 2001).

### 1.5.2. Puls Teknikleri

1960'lı yıldan beri, doğrusal taramalı polarografik metotların yavaş olması, kullanımın zor olması nedeniyle analitik çalışmalarda önemini yitirmiştir. Bunun yerine daha kullanışlı ve daha düşük tayin sınırı özelliklerine sahip spektroskopik yöntemler kullanılmaya başlanmıştır. Bu da elektroanalitik kimyacıları daha hızlı, daha düşük tayin sınırları sağlayabilen elektrotlar ve teknikler geliştirmeye sevk etmiştir. Böylece yeni elektrotların ve tekniklerin geliştirilmesiyle güncelliğini hala koruyan spektroskopik yöntemlere göre daha kolay uygulanabilen puls teknikleri olmuştur. Günümüzde puls teknikleri, düşük tayin sınırı, kolaylığı, duyarlılığı ve seçiciliğinden dolayı klasik yöntemlerin yerini almıştır. Bu özellikler sayesinde eczacılık, tıp ve biyokimya gibi çeşitli uygulama alanlarında çalışmalar yapılmıştır.

Faradayik olan ve faradayik olmayan akımlar arasındaki oranı arttırmak için puls teknikleri kullanılmıştır. Potansiyel uygulandıktan sonra kapasitif akım hızlı bir şekilde azalarak ihmal edilebilir düşük bir düzeye gelir. Bu esnada faradayik akımda ise daha yavaş bir şekilde azalma görülür (Şekil 1.20).



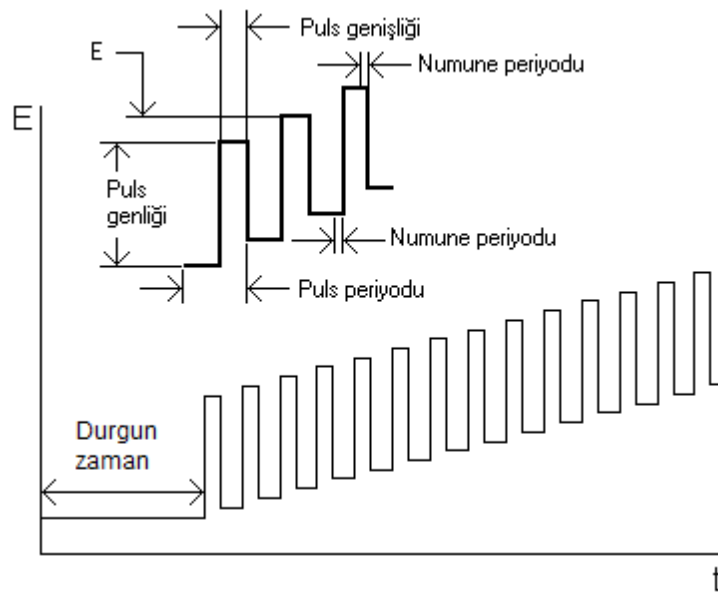
**Şekil 1.20.** Uygulanan potansiyel sonrası faradayik ve kapasitif akımın zamana karşı değişimi (Scholz ve ark., 2010)

Puls teknikleri içerisinde en önemlileri diferansiyel puls ve kare dalga voltametri teknikleridir. Normal puls tekniği ise diğer tekniklerin kullanılmasına göre daha az kullanılır.

### 1.5.2.1. Diferansiyel Puls Voltametri (DPV)

Diferansiyel puls voltametri tekniği esas olarak elektroanalitikte kullanıldığından, voltamogram elde etmek için damlayan civa elektrotu veya katı elektrot kullanılır. Diferansiyel puls voltametri, farmasötiklerde ve biyolojik sıvılarda vb. birçok elektroaktif bileşiklerin eser miktarlarının tayininde yaygın olarak tercih edilmektedir.

Diferansiyel puls voltametri tekniğinde çalışma elektrotuna doğrusal bir potansiyel artışa göre konumlandırılmış sabit genlikli pulslar belli bir süre uygulanır (Şekil 1.21). Bu teknikte akımın değeri puls uygulamasından önce ve puls uygulamasının sonuna doğru ölçülür. Ölçülen bu iki akım arasındaki fark; belli bir sürede uygulanan potansiyele karşı grafiğe geçirildiğinde teknikte elde edilecek voltamogram pik halinde ortaya çıkar. Elde edilen pikin yüksekliği derişime bağlıdır.



Şekil 1.21. Diferansiyel puls voltametri için uyarma sinyali

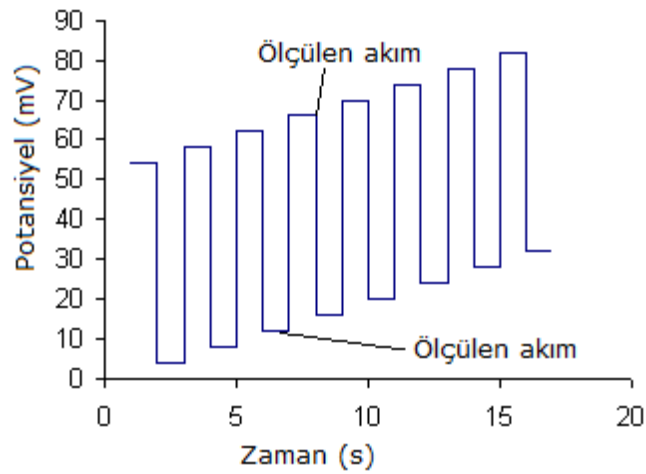
Diferansiyel puls voltametrisinde pik akımı analit konsantrasyonu ile doğrusal olarak artar. Pik akımı doğrusal karmaşık bir şekilde olmak üzere puls genliği ile de artar. Genellikle yapılan uygulamalarda 100 mV'tan daha yüksek potansiyel

değerindeki pulslar uygulanmaz, çünkü pik genişliğini ve çözünürlüğünü önemli ölçüde engellediği içindir (Özcan, 2014).

Diferansiyel puls voltametri tekniği normal puls voltametri tekniğinden daha duyarlıdır. Diferansiyel puls voltametrisinin duyarlılık sınırı yüksektir, duyarlılığı  $10^{-7}$ – $10^{-8}$  M düzeyindedir. Ayrıca seçimliliği de yüksektir. Faradayik akım artarken, faradayik olmayan kapasitif akımın azalması ile sinyal/gürültü oranının artması sonucu tayin duyarlılığı yüksektir.

### 1.5.2.2. Kare Dalga Voltametri (SWV)

Kare dalga voltametri tekniği, diğer voltametik tekniklere göre son derece hızlı ve duyarlı olma üstünlüğüne sahiptir. Bir saniyeden daha kısa sürede ölçüm yapılır. Tayin sınırları  $10^{-14}$ - $10^{-15}$  M kadar düşük konsantrasyonlarda analiz yapılabilmektedir. Kare dalga voltametrisinde elde edilen voltamogram birbirine simetrik ve doğrusal olarak artan kare dalgalardan oluşmuş merdiven görünümündedir (Özcan, 2014). Analiz esnasında akım, bir ileri yöndeki pulsun sonunda ve bir de geri yöndeki pulsun sonunda olmak üzere iki kez akım ölçülür. İki ölçüm arasındaki akım farkı uygulanan potansiyele karşı grafiğe geçirilir. Pik akımı analit konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak değişir. Kare dalga voltametriye uygulanan uyarma sinyalleri Şekil 1.22’de görülmektedir.



Şekil 1.22. Kare dalga voltametri için uyarma sinyali

Kare dalga voltametrisinde deneysel parametreler belirli aralıklarda seçilir. Frekansın artması ve buna bağlı olarak periyodun azalmasıyla kare dalga voltametrisinin pik akımın değeri ve hassasiyeti artar.

Kare dalga voltametrisi kantitatif tayinlerde, elektrot yüzeyinde eser miktarda elektroaktif madde biriktiği durumlarda kullanılan yöntemdir.

Ölçümler oldukça hızlı ve kısa sürede yapıldığından teknikte aynı taramanın birkaç defa alınması analizin kesinliğini artırır. Çok öncelerden elektroanalitik kimyacılar günümüzde kare dalga voltametri tekniğinin organik ve inorganik maddelerin analizinde büyük önem kazanacağını öngörmüşlerdir.

### 1.5.3. Sıyırma Teknikleri

Son yıllarda eser miktardaki maddelerin tayininde duyarlılığı, seçiciliği ve yaygın olarak kullanılan elektroanalitik tekniklerin içinde tayin sınırının en iyi olması nedeniyle tercih edilen bir tekniktir. Bu teknik, iki aşamada gerçekleştirilir.

Sıyırma voltametrisinde ilk olarak, numune çözeltisindeki analit maddesi çalışma elektrotu üzerinde yoğunlaşır yani biriktirilir. Bu yapılan işleme önderiştirme basamağı adı verilir. Bu yapılan işlemde belirlenen biriktirme süresi ve belli bir potansiyel değerinde çözelti karıştırılarak uygulanır. İkinci aşama sırasında ise biriktirilmiş analit uygun bir potansiyel taraması yapılarak elektrot yüzeyinden uzaklaştırılır yani sıyırılır. Bu işlem sırasında oluşan akım ölçülerek çözeltideki madde miktarı tayin edilir.

Sıyırma adımı için herhangi bir potansiyel dalga formu kullanılabilir (diferansiyel puls, kare dalga, doğrusal tarama). En yaygın olarak kullanılanları diferansiyel puls ve kare dalgadır. Bununla birlikte, kare dalga, diferansiyel pulsa göre daha hızlı ve duyarlı olması gibi avantajlara sahiptir. Sıyırma voltametrisi eser analiz için çok hassas bir tekniktir. Herhangi bir kantitatif teknikte olduğu gibi, tekrarlanabilir sonuçların elde edilebilmesi için dikkatli olunmalıdır (Kounaves, 1997).

Sıyırma voltametrisinin voltamogramından elde edilen pikin yüksekliği biriktirme süresi ve potansiyeline, analitin konsantrasyonuna, sıyırma sırasında uygulanan tarama hızına ve çözeltinin karıştırılma hızına bağlıdır.

Sıyırma voltametri tekniği, kimyasal, çevresel, metalurjik, jeolojik, biyolojik, biyokimyasal, farmasötik ve klinik materyallerde metal iyonlarının ve organik bileşiklerin ölçümlerini içermektedir (Brainina ve Neyman, 1993; Frenzel ve Brätter,

1987; van den Berg, 1999; Kalvoda, 2000). Suların rutin eser metal analizinde kullanılırlar (Mart, 1979) ve atomik absorpsiyon spektroskopisi veya bazı kromatografik tekniklerle elde edilen sonuçların doğrulanması için güvenilir, hassas ve kesin yöntemler olarak hizmet edebilirler (Barek ve ark., 2000).

İlk aşamada yapılan önderiştirmenin niteliği ve sıyırma aşamasındaki potansiyelin tarama yönüne göre sıyırma voltametri teknikleri anodik sıyırma, katodik sıyırma ve adsorptif sıyırma voltametri olmak üzere farklı isimler alır.

### **1.5.3.1. Anodik Sıyırma Voltametri (ASV)**

Anodik sıyırma voltametri, en çok eser metal tayini için kullanılır. Bu teknikte potansiyel taraması, negatif yöndeki potansiyelden pozitif yöndeki potansiyele doğru gerçekleştirilir.

Çalışma elektrotuna uygulanacak biriktirme potansiyeli tayini yapılacak metal iyonunun indirgenebilmesi için yarı dalga potansiyelinden daha negatif potansiyel değer alınarak bir katı elektrot yüzeyinde metal birikintisi şekilde toplanır. Toplanan metaller, elektrot yüzeyinden anodik potansiyel taraması ile uzaklaştırılır.

Çalışma elektrotu olarak cıva esaslı elektrot kullanılıyorsa, numune çözeltisindeki metal iyonları yeterli bir negatif potansiyelin uygulanmasıyla elektrotta indirgenir ve amalgam oluştururlar. Biriktirilen metaller daha sonra uygulanan potansiyeli pozitif (anodik) yönde taranarak cıva elektrottan uzaklaştırılır (Kounaves, 1997; Sarıkoç, 2009). Bu işlem sonunda yükseltgenme pikleri içeren voltamogramlar elde edilir. Elde edilen sıyırma voltamogramındaki yükseltgenme pikinin şekli ve konumu biriktirilen türe ilişkin kalitatif ve kantitatif bilgi verir. Pik akımı, metalin elektrot yüzeyindeki ve çözeltideki konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Kantitatif sonuçların doğruluğu, elektrot potansiyelinin kontrolünün yanında elektrotun boyutlarına, biriktirme süresine, standart ve örnek çözeltilerin karıştırılma hızlarının aynı olmasına bağlıdır (Sarıkoç, 2009).

### **1.5.3.2. Katodik Sıyırma Voltametri (CSV)**

Yöntem genellikle cıva iyonu ile çözünmeyen tuzlar oluşturabilen maddelere ve anyonlara uygulanır. Analizi yapılacak maddeyi içeren çözeltide cıva elektrotuna yeterli pozitif potansiyelin uygulanması ile cıva elektrotunun yüzeyinde çözünmeyen bir film

veya tabaka oluşur. Daha sonra potansiyel negatif (katodik) yönde taranarak biriken tabaka indirgenir. Çözeltildeki maddenin veya metalin iyonları, çözünmeyen veya az çözünen tuz biçiminde elektrot yüzeyinde toplanır. Sonuçta meydana gelen pik akımı istenen kantitatif bilgiyi sağlar.

### 1.5.3.3. Adsorptif Sıyırma Voltametri (AdsSV)

Diğer sıyırma tekniklere kıyasla daha iyi seçiciliği ve duyarlılığı olması, AdsSV'nin önemli özellikleridir. Bu teknikte önderiştirme aşaması, analit elektrot yüzeyine fiziksel adsorpsiyonla gerçekleştirilir. Elektrot yüzeyinde biriken madde potansiyel taraması uygulanarak indirgenme veya yükseltgenmeye uğrar, sonucunda meydana gelen akım ölçülür. Elektroaktif ve yüzey aktif özellikte birçok bileşiğin hassas bir şekilde tayini bu teknik kullanılarak yapılabilmektedir. AdsSV ile biyolojik öneme sahip birçok bileşikler, ilaç etken maddesi ve pestisitler gibi maddeler  $\mu\text{M}$  ve  $\text{nM}$  konsantrasyon seviyelerinde tayin edilebilmektedir.

## 1.6. Modifikasyon Metotları

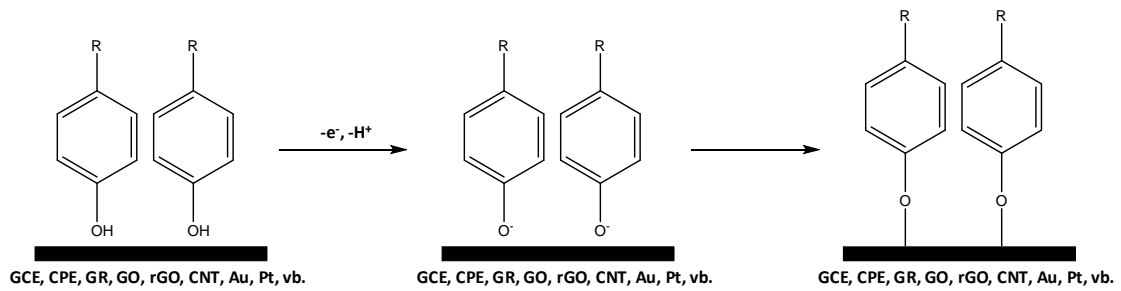
Elektrot yüzeyine bağlanan moleküllere modifiye edici adı verilir. Bir modifikasyon işleminde modifiye edicinin seçimi çalışmanın amacına bağlıdır ve son derece önemlidir. Modifikasyon ile elektrotların yüzeylerine uygun moleküller bağlanarak yüzeyin elektrokimyasal karakteri değiştirilmiş olur. Böylece yüzey, hem kimyasal hem de elektrokimyasal bakımdan farklı bir forma dönüştürülmüş olur ve bu artık yeni ve farklı bir yüzey oluşmuştur. Modifiye edici olarak kullanılan maddeler organik veya inorganik olabilir. Organik madde olarak çoğunlukla polimerler kullanılır, inorganik madde olarak kompleksler, ligandlar veya metal oksitleri kullanılmaktadır. Bu maddelerin kullanıldığı birçok modifikasyon tekniği bulunmaktadır.

Elektrotların modifikasyonunda çeşitli metotlar kullanılmaktadır. Bu metotlar şunlardır;

- Alkol oksidasyonu modifikasyonu,
- Amin oksidasyonu modifikasyonu,
- Diazonyum tuzu indirgenmesi modifikasyonu'dur.

### 1.6.1. Alkol Oksidasyonu Modifikasyonu

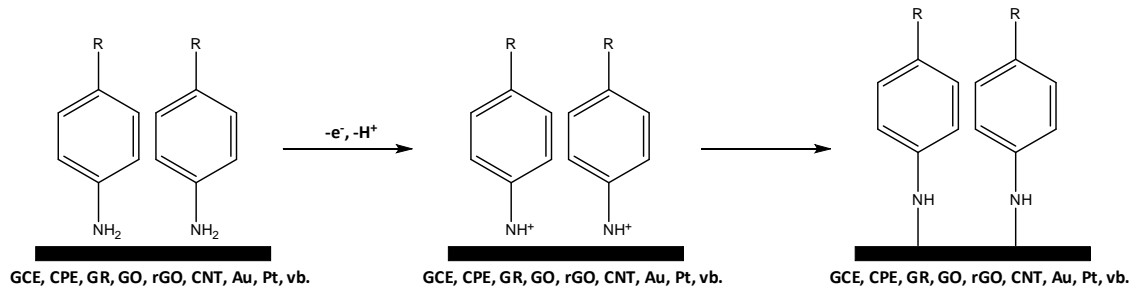
Alkol oksidasyon modifikasyonu ile yüzeylerin modifikasyonu, hidroksil grubu bağlı bir molekülün sulu ortamda, camısı karbon, platin veya altın gibi metal bir çalışma elektrotuna dönüşümlü voltametri tekniği uygulanarak bağlanması ile gerçekleşmekte ve Şekil 1.23’de görüldüğü gibi bir yüzey elde edilmektedir. Modifiye edilen elektrotun tekrar kullanılması için temizliğinin yapılması gerekir.



Şekil 1.23. Alkol oksidasyonu yöntemi ile elde edilen yüzey

### 1.6.2. Amin Oksidasyonu Modifikasyonu

Amin grubu bağlı bir molekülün sulu ortamda camısı karbon, platin veya altın gibi bir metal çalışma elektrotuna dönüşümlü voltametri tekniği uygulanarak tutturulur. Modifikasyon sonunda oluşan yüzey Şekil 1.24’de görüldüğü gibidir. Dönüşümlü voltametri tekniği ile pozitif yönde potansiyel tarama yapılarak elde edilen modifikasyon voltamogramında, amin bileşiğinin yüzeye tutunma piki oldukça belirgin bir şekilde gözlenir. Çoklu tarama yapılsa bile, molekül amin grubunun yükseltgenmesi sonucu elektrot yüzeyine genellikle ilk taramada bağlanmakta ve daha sonraki döngülerde pik gözlenmemektedir. Ancak pik gözlenmese de döngü sayısı arttıkça elektrot üzerinde çoklu tabakalar oluşabilmektedir. Amin oksidasyonu ile modifiye edilen elektrotun, kaplandıktan hemen sonra kullanılması gerekmektedir, yani kullanım ömrü çok uzun değildir. Bu modifiye elektrotun temizliğini de aynı elektrot temizleme işlemi uygulanarak tekrar kullanılabilir hale getirilir.

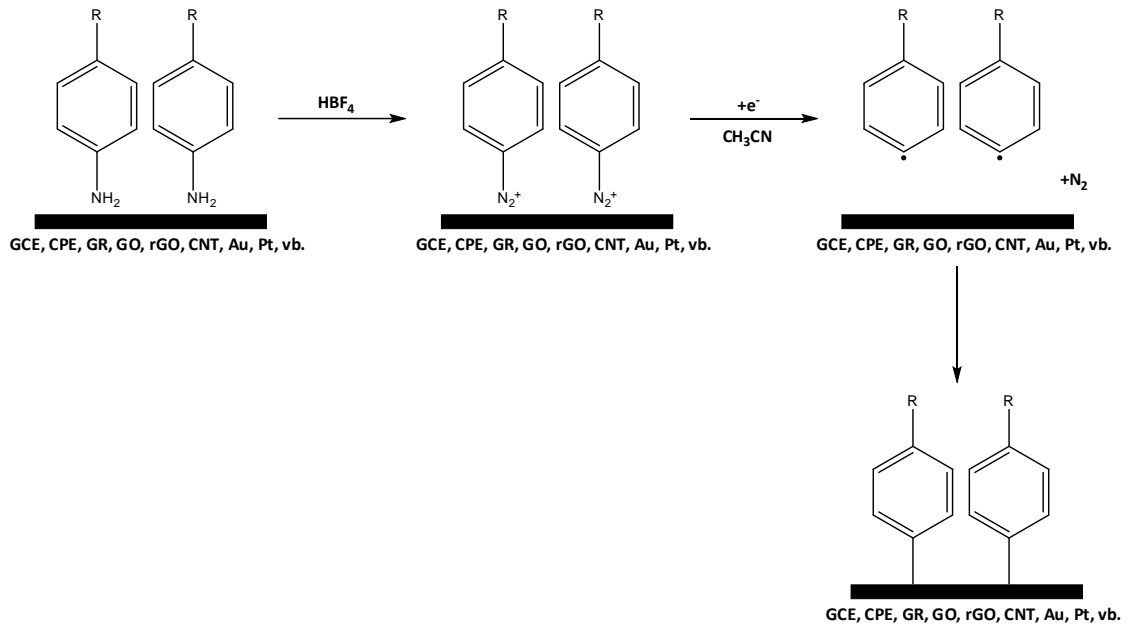


Şekil 1.24. Amin oksidasyonu yöntemi ile elde edilen yüzey

### 1.6.3. Diazonyum Tuzu İndirgenmesi Modifikasyonu

Diazonyum tuzu (DAS) indirgenmesi modifikasyonunda, süstitüent olarak amin grubu bağlı bir molekülün diazonyum tuzu hazırlanır. Diazonyum tuzu sentezinde sıcaklığın  $0^{\circ}\text{C}$ 'i geçmemesi gerekir. Böylece, ekzotermik olan çıkış maddesi, tetrafloroborik asitte ( $\text{HBF}_4$ ) çözünürse, diazonyum tuzunun tetrafloroborat anyonlu tuzu oluşturulmuş olur. Sentezlenen diazonyum tuzu, susuz ortamda dönüşümlü voltametri tekniği kullanılarak, çalışma elektrotuna modifiye edilir ve Şekil 1.25'de görüldüğü gibi bir yüzey elde edilir (Mülazımoğlu, 2008; Pinson ve Podvorica, 2005). Diazonyum tuzu indirgenmesi modifikasyonunda negatif yönde potansiyel taraması yapılır. Çünkü diazonyum tuzu modifiye edildiğinde indirgenme reaksiyonu meydana gelir.

Modifikasyon, genellikle çok döngülü olacak şekilde yapılır. Çünkü ilk döngüde elektrot üzerinde pinholler oluşabilir ve tam olarak kaplanamayabilir. İlk taramada tam olarak kaplanamayan elektrot, ikinci ve daha sonraki taramalarda kaplanır ve modifiye elektrot adını alır. Bu modifiye elektrotun temizliğini de aynı elektrot temizleme işlemi uygulanarak tekrar kullanılabilir hale getirilir.



Şekil 1.25. Diazonyum tuzu indirgenmesi ile elde edilen yüzey

## 1.7. Modifiye Yüzeylerin Karakterizasyonu

Modifiye yüzeylerin karakterizasyonu genel olarak üç yöntemle yapılmaktadır.

Bu yöntemler;

- Elektrokimyasal yöntemler,
- Spektroskopik yöntemler,
- Mikroskobik yöntemler şeklindedir.

### 1.7.1. Elektrokimyasal Yöntemler

Elektrokimyasal tekniklerle, kullanılan katı elektrotun yalın halindeki elektrot yüzeyi ile modifiye edilmiş elektrot yüzeyi arasındaki farklılıkların ortaya çıkarılması amacıyla elektrot yüzeylerinin karakterizasyonunda oldukça fazla tercih edilmektedir.

Modifiye yüzeylerin elektrokimyasal yöntemlerle karakterizasyonunda kullanılan birçok yöntem vardır. Bu yöntemler; Dönüşümlü Voltametri (CV), Elektrokimyasal İmpedans Spektroskopisi (EIS), Kronoamperometri (CA), Kronokulometri (CC), Elektrokimyasal Kuartz Kristal Mikrobalsans (EQCM) olarak sıralanabilir.

### 1.7.1.1. Elektrokimyasal İmpedans Spektroskopisi (EIS)

Elektrokimyasal impedans spektroskopisi ölçümleri, frekans değişimlerine bağlı olarak yapılır. Elektrokimyasal sistemleri ve yöntemleri incelemek için kullanılan bir tekniktir. Elektrokimyasal impedans spektroskopisi, elektrokimyasal tekniklerden farklı olarak, hem hacim araştırmalarında hem de dakikalardan mikrosaniyelere uzanan zaman sabitleriyle bağlantılı arayüzey işlemlerinde kullanılabilir. Ayrıca impedans metodu denge veya sabit halde küçük boyutta bir dalga sinyali ölçülen elektrokimyasal hücrenin pertürbasyonuna dayanmaktadır. Pertürbasyon uygulanan potansiyel, uygulanan akım veya hidrodinamik elektrotlarda konveksiyon hızı gibi parametrelerin geniş bir aralığı olabilir. Bu tekniğin temel avantajı, pertürbasyonlar yeterince küçük olduğu sürece cevabın yaklaşık olarak doğrusal olmasıdır (Mülazımoğlu, 2008; Bard ve Faulkner, 2001).

Bir devredeki toplam direncin ölçüsü olan impedansın, yüksek frekanslar kullanılarak indüktif ve kapasitans değişikliklerinden etkilenen direncin ölçümüne dayanmaktadır. Elektrokimyasal impedans spektroskopisi, hassas bir teknik olmasıyla birlikte, modifiye yüzeydeki moleküllerin zarar görmeden karakterize edilmesini sağlar. Bunun sebebi düşük genlikli potansiyelin uygulanmasıdır. Elektrokimyasal impedans spektroskopisi tekniğinin birçok kullanım alanları vardır. Bu alanlar; pKa tayini, biyolojik sistemler, biyosensörler, ince organik film özelliklerinin tespiti, iletken polimerlerin özelliklerinin incelenmesi, korozyon çalışmaları, metal kaplama çalışmaları, bataryalar, yarı iletken elektrotların ve yarı iletken polimerlerin özelliklerinin incelenmesi olarak sıralanabilir.

### 1.7.2. Spektroskopik Yöntemler

Spektroskopik yöntemler, yüzey karakterizasyonu için oldukça önemli yöntemlerdir. Bu yöntemler, yüzeye bir ışın demetinin gönderilmesiyle yüzey hakkında bilgi edinilmesi sağlar. Spektroskopik yüzey yöntemleri, bir katının birkaç angstrom ile birkaç nanometre kalınlığındaki yüzey tabakası hakkında kalitatif ve kantitatif bilgi sağlamak için kullanılan yöntemlerdir.

Modifiye yüzeylerin spektroskopik yöntemlerle karakterizasyonunda kullanılan birçok yöntem vardır. X-ışınları Fotoelektron Spektroskopisi (XPS), Raman Spektroskopisi, Elipsometri, İnfrared Spektroskopisi (FTIR), Taramalı Tünelleme

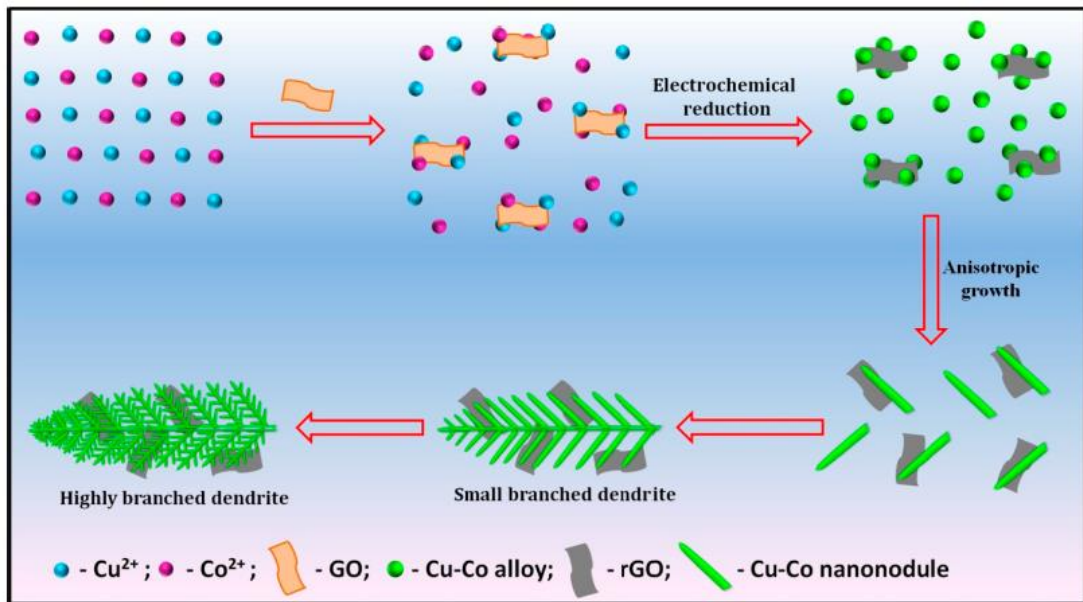
Mikroskopi (STM), Atomik Kuvvet Mikroskopisi (AFM), X-Işını Kırınımı (XRD) ve X-Işını Floresans (XRF) gibi teknikler spektroskopik yöntemlerden bazılarıdır.

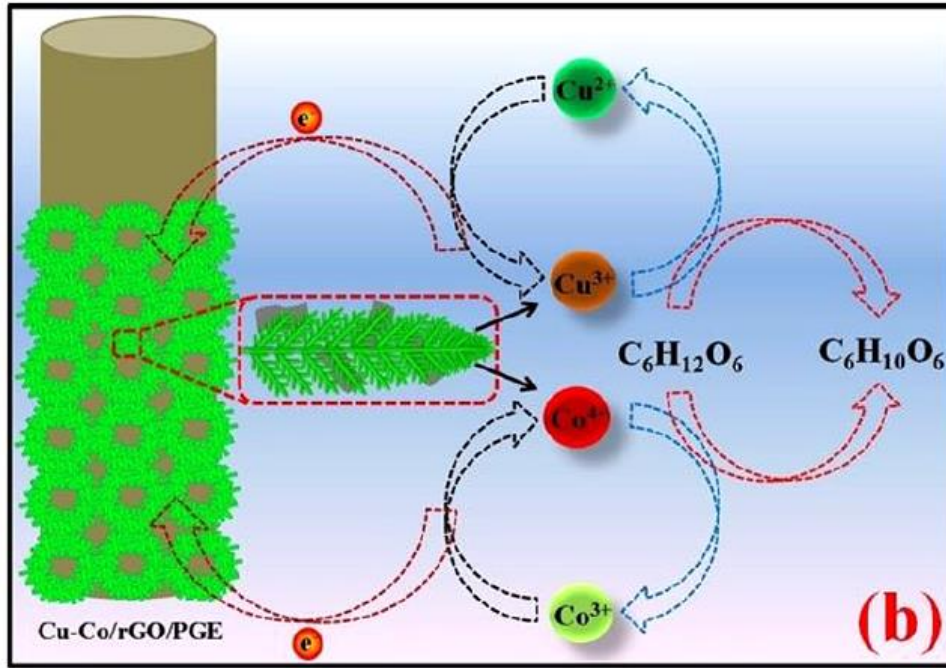
### **1.7.3. Mikroskobik Yöntemler**

Kimyada, malzeme biliminde, jeoloji ve biyoloji alanlarında çalışma yaparken, katı yüzeyin fiziksel özelliklerinin bilinmesi büyük önem taşır. Bu bilgiyi edinebilmek için yüzey analiz yöntemleri geliştirilmiştir. Mikroskopik yüzey analiz yöntemlerinde görüntü, örnek yüzeyinin bir elektron demetiyle raster düzeninde taranmasıyla sağlanır. Mikroskobik yöntemlerden başlıcaları; Elipsometri, Taramalı Elektron Mikroskopisi (SEM), Atomik Kuvvet Mikroskopisi (AFM), Geçirmeli Elektron Mikroskopisi (TEM), Taramalı Geçirmeli Elektron Mikroskopisi (STEM) ve Taramalı Elektrokimyasal Mikroskopi (SECM)'dir.

## 2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

Babu ve arkadaşları (2018), üç boyutlu (3D) bakır-kobalt (Cu-Co)/indirgenmiş grafen oksit (rGO) hiyerarşik mimarileri kalem grafit elektrot (PGE) üzerine elektrokimyasal olarak biriktirilmiş ve modifiye PGE yüksek performanslı enzimatik olmayan glikoz sensörleri için doğrudan bağlayıcı içermeyen ve tek kullanımlık elektrot olarak kullanılmıştır. Morfolojik özellikleri, Cu-Co nanoyapılarının, rGO katmanlarının arasında nano boyutlu hassasiyetle, sıkıca, 3D, açık, gözenekli, birbirine bağlı bir ağ mimarisi gösterdiğini kanıtlamıştır. Dendrit yapılarının ve optimize edilmiş kompozisyonun faydaları sayesinde, Cu-Co/rGO/PGE alkali koşullar altında daha iyi glikoz oksidasyon davranışı göstermiştir. Enzimatik olmayan glikoz sensörü olan Cu-Co/rGO/PGE, önemli klorür zehirlenmesi direncine sahip mükemmel glikoz tayin özelliklerini göstermiştir. Cu-Co/rGO/PGE'nin analitik performansının yüksek olması, insan serum numunelerinde uygulamayı kolaylaştırmıştır. Böylece, bu çalışma ekonomik olarak uygun enzimatik olmayan glikoz sensör cihazlarının geliştirilmesinde faydalı olabilecek tek kullanımlık, çevreye zarar vermeyen, bağlayıcı içermeyen, uygun maliyetli ve ölçeklenebilir 3D elektrotların geliştirilmesi için yapıcı fırsatlar sunmuştur.

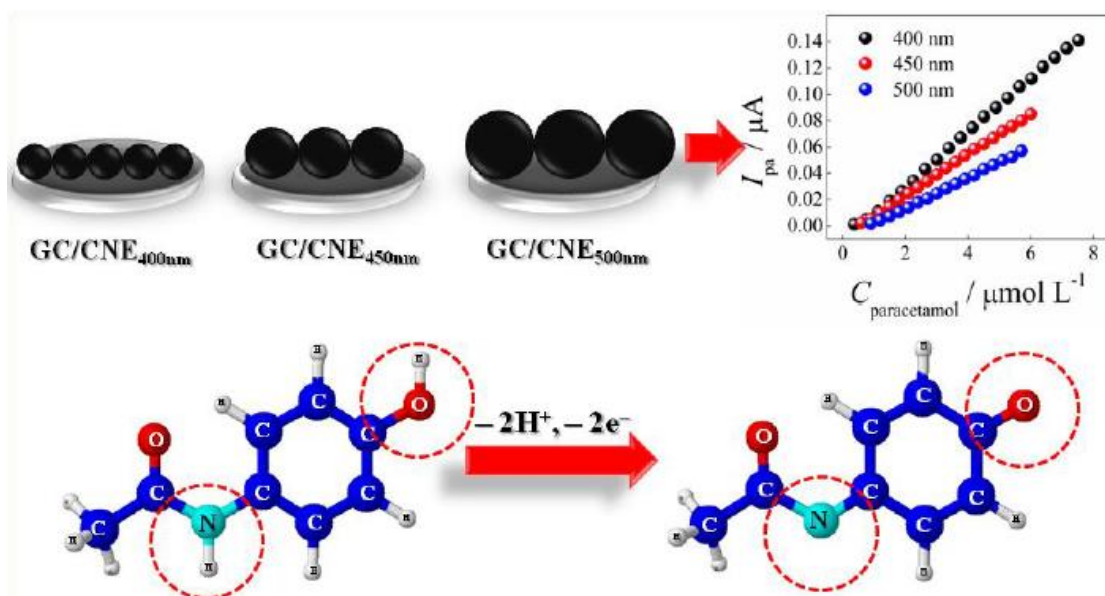
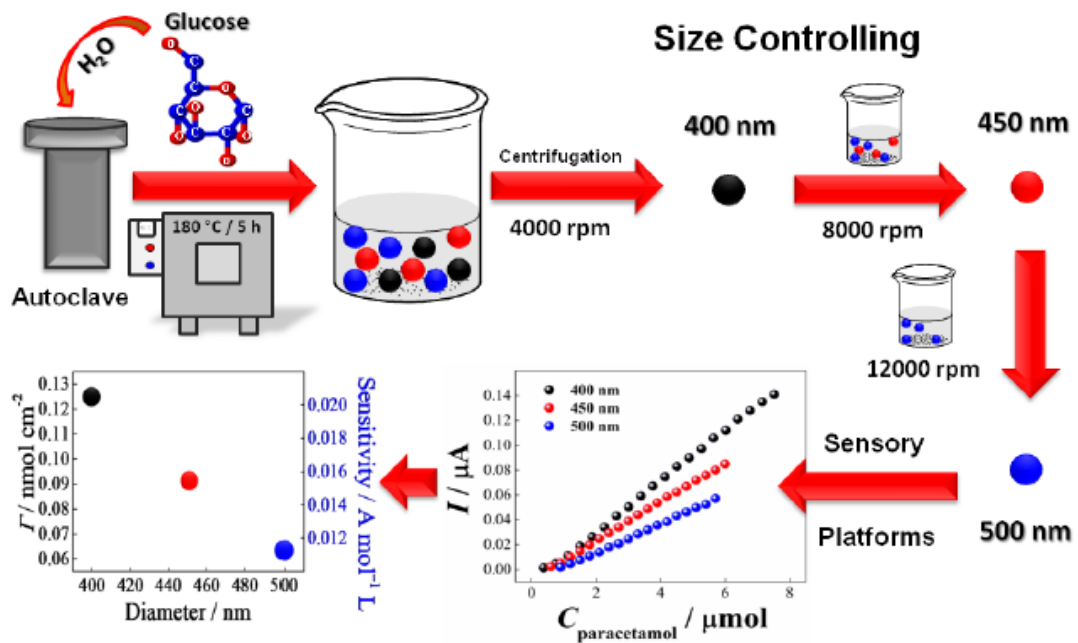




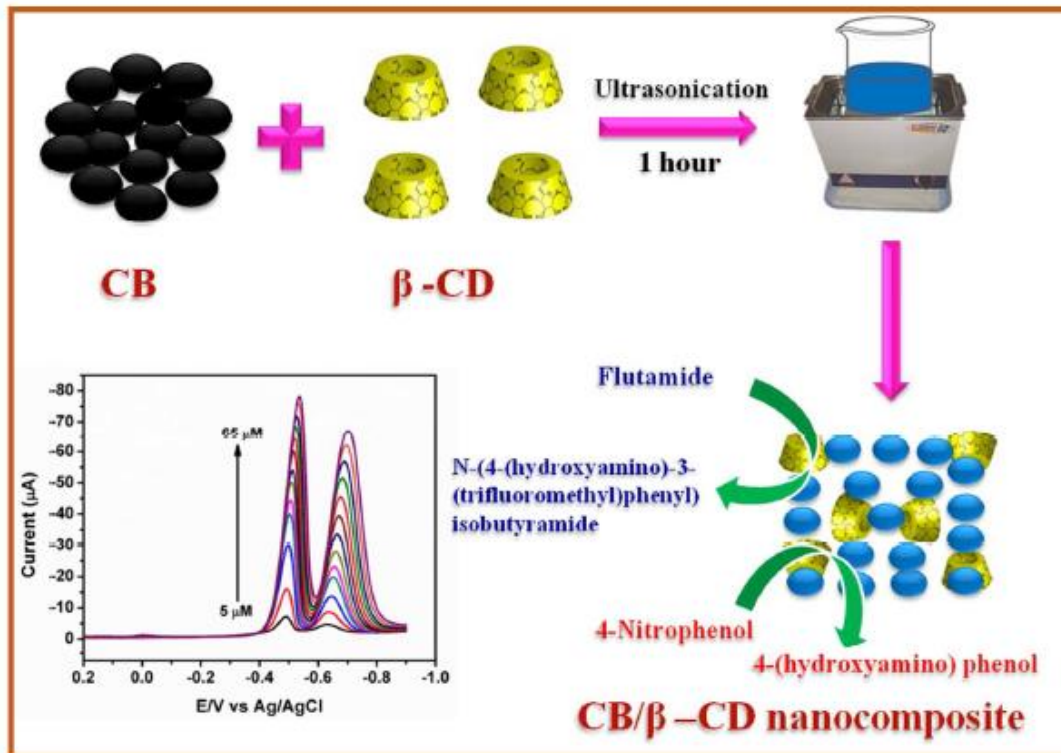
Beitollahi ve arkadaşları (2018), bisfenol A'nın hassas voltametrik tayini için  $\text{La}^{3+}$  katkılı  $\text{Co}_3\text{O}_4$  nanoküp modifiye grafit perde baskılı elektrot ( $\text{La}^{3+}$  katkılı  $\text{Co}_3\text{O}_4$  nanoküp/SPE) hazırlamış ve kullanmışlardır. Modifiye edilmemiş elektrotla karşılaştırıldığında,  $\text{La}^{3+}$  katkılı  $\text{Co}_3\text{O}_4$  nanoküplerin varlığı pik akımında önemli bir artışa neden 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  $\mu\text{M}$  konsantrasyon aralığında uygulanmış ve tayin sınırı  $6,1 \times 10^{-8}$  M olarak belirlenmiştir. Modifiye elektrot kullanılarak gerçek numunelerde bisfenol A tayini yapılmıştır.

Campos ve arkadaşları (2018), santrifüjleme kullanarak küresel karbon yüzeyleri (CSS) ayırmak için kullanılan SEM ve TEM'e göre 400 ile 500 nm arasında değişen çaplarda yüzeyler üretebilen çalışma yapmışlardır. Yüzeyler %79 karbon ve %21 oksijenden yapılmıştır ve yüzeyleri karbonil ve hidroksil grupları ile fonksiyonlaştırılmıştır. CSS, camsı karbon (GC) elektrot yüzeyinde homojen bir film oluşturabilmiş ve elektrokimyasal çalışmada kullanılabilmiştir. Elektroanalitik deneylerde, GC/CSS elektrotunun parasetamol için duyarlılığı, CSS'nin boyutunun azalması ile artmıştır. 400 nm CSS için duyarlılık  $0,02 \mu\text{A} \mu\text{mol}^{-1} \text{L}$  ve ter, tükürük ve idrar numunelerinde tayin ve miktar sınırı sırasıyla 120 ve 400, 286, 470 ve 584 ve 530  $\text{nmol L}^{-1}$ , literatürde bulunan karbon bazlı sensörler arasındaki en yüksek performansı

temsil etmektedir. GC/CSS elektrotları stabil, tipik müdahalelere karşı dayanıklı ve ter, tükürük ve idrar numunelerinde yüksek performanslı sıvı kromatografisi'nden ayırt edilemeyen bir performansla parasetamol'ün tayinine olanak sağlamıştır.

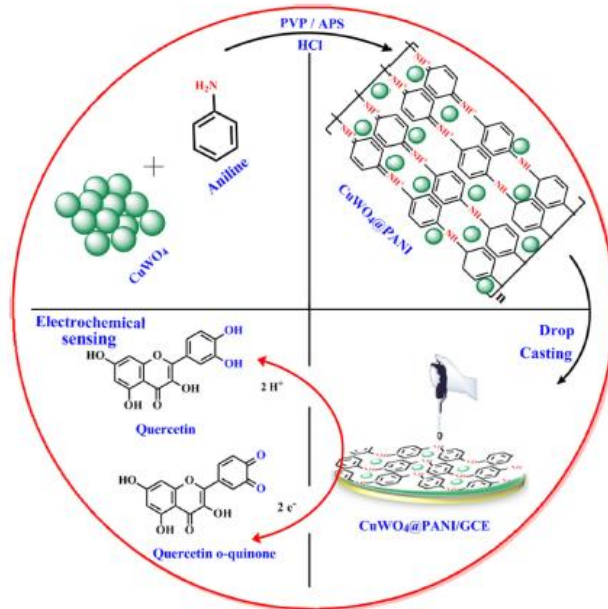


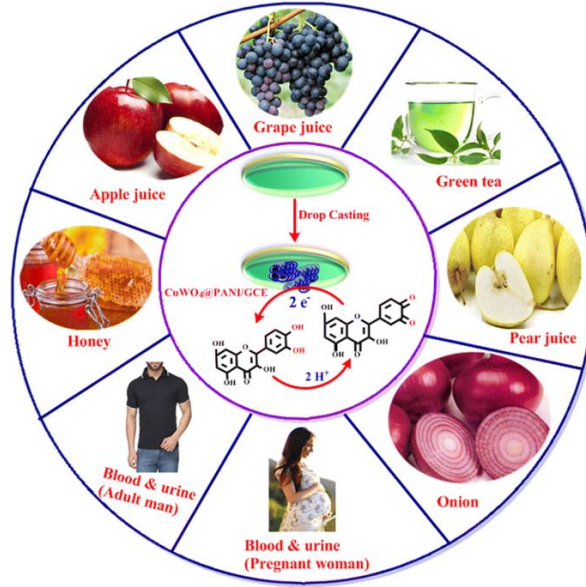
Kubendhiran ve arkadaşları (2018), karbon siyahı/ $\beta$ -siklodekstrin (CB/ $\beta$ -CD) nanokompozitini hazırlamak için kovalent olmayan ve çevre dostu yaklaşım önerilmiştir. CB/ $\beta$ -CD nanokompozit modifiye perde baskılı karbon elektrotları, anti-kanser ilacı flutamid (Flut) ve çevresel kirletici 4-nitrofenol'ün (4-NP) eşzamanlı tayini için uygulanmıştır. Önerilen sensörün elektrokimyasal performansı CB'nin iletkenliğine, konukların (Flut & 4-NP) konağa ( $\beta$ -CD) farklı bağlanma kuvvetlerine ve nitroaromatik bileşiklerin farklı indirgenme potansiyellerine dayanmıştır. Önerilen sensör yüksek hassasiyet, seçicilik ve tekrarlanabilirlik ile mükemmel elektrokimyasal performans sergilemiştir. Flut ve 4-NP için elde edilen geniş doğrusal aralıklar, 0,05 ile 158,3  $\mu\text{M}$  ve 0,125 ile 225,8  $\mu\text{M}$ 'dır. Öte yandan, Flut ve 4-NP tayini için yüksek hassasiyet 5,476 ve 9,168  $\mu\text{A } \mu\text{M}^{-1} \text{ cm}^{-2}$  ile tayin sınırı 0,016 ve 0,040  $\mu\text{M}$  elde edilmiştir. Önerilen sensörün pratik uygulanabilirliği, musluk suyunda ve insan serum numunelerinde incelenmiştir.



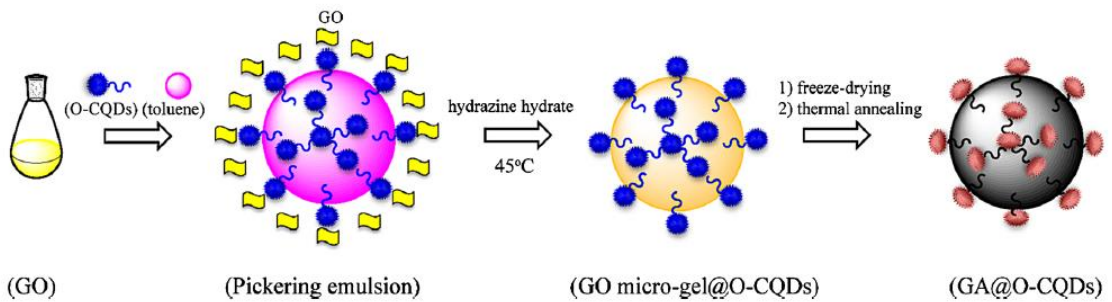
Ponnaiah ve Periakaruppan (2018), camsı karbon elektrotunun (GCE) yüzeyinde tek adımlı polimerizasyon ile elde edilen bakır tungstat ve polianilin ( $\text{CuWO}_4@$ PANI) tipinde çift nanokompozit tanımlamıştır. Elde edilen elektrotun kanda, idrarda ve bazı

gıda numunelerinde quercetin (Qn)'nin voltametrik olarak tayini için uygun bir yöntem olduğu gösterilmiştir. Nanokompozit, UV görünür absorpsiyon spektroskopisi, Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi, termogravimetrik analiz, X ışını kırınımı ve yüksek çözünürlüklü geçirmeli elektron mikroskobu ile karakterize edilmiştir. Tipik olarak 0,15 V'luk nispeten düşük çalışma potansiyelinde (Ag/AgCl'ye karşı) Qn'yi için diferansiyel puls voltametri uygulanmıştır. Modifiye edilmiş GCE, geniş bir aralığa (0,001-0,500  $\mu\text{M}$ ) ve düşük tayin sınırına (1,2 nM) sahiptir. Sensör tekrarlanabilir, seçici ve kararlıdır. Bu çalışma, karmaşık numunelerde ön işlem yapmadan gerçek numunelerde Qn'nin tayini için uygun kılınmıştır.





Ruiyi ve arkadaşları (2018), grafen aerogeli @ oktadesilamin ile fonksiyonlaştırılmış karbon kuantum noktalarının (GA@O-CQD) sentezi hakkında çalışma yapmıştır. Grafen oksit sulu dispersiyonu, O-CQD'lerin sulu dispersiyonu ve toluen, su içinde toluen Pickering emülsiyonu yapmak için kuvvetlice karıştırmışlardır. Sulu fazdaki grafen oksit tabakaları hidrazin hidrat ile indirgenmiş, toluen damlacıklarına yayılmış ve grafen oksit mikrojellerine kendiliğinden birleştirilmiştir. Bunu, birçok mikronluk üç boyutlu bir yapıya sahip GA@O-CQD hibridini elde etmek için dondurarak kurutma ve termal tavlama izlemiştir. Etanol içinde dağılmış ve camısı karbon elektrotta biriktirilmiştir. Modifiye edilmiş elektrot, en iyi 0,15 V'luk (Ag/AgCl'ye karşı) pik potansiyelinde diferansiyel puls voltametri tekniği kullanılarak asetaminofen'in tayini için kullanılmıştır. 0,001–10  $\mu\text{M}$  arasında geniş doğrusal aralık ve tayin sınırı 0,38 nM (S/N = 3)'dür. Bu metot tabletlerde asetaminofen tayini için uygulanmıştır.



Shankar ve arkadaşları (2018), MXene/Grafit kompozit pasta elektrotu (MXene/GCPE) bazlı elektrokimyasal sensör, adrenalin tayini için üretilmiştir. Elektrot, pH 7,4'ün fosfat tampon çözeltisinde adrenaline duyarlı bir tepki göstermiş ve katalitik aktivitesi, çıplak grafit pasta elektrotununkinden çok daha yüksektir. MXene/GCPE'nin elektron transfer reaksiyonu difüzyon kontrollü bir işlemdir. 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 sağlayan farmasötik numunelerde adrenalin tayininde kullanılmıştır.

Sonkar ve arkadaşları (2018), meso-tetrakis (4-hidroksifenil) porfirinato kobalt(II) (CoTHPP) nanokompozit (MWCNT-CoTHPP olarak kısaltılmış) ile modifiye edilmiş çok duvarlı karbon nanotüplere (MWCNT) dayanan rifampisin tayini için elektrokimyasal çalışmalar yapılmıştır. Materyal, Ultraviyole-Görünür Spektroskopisi, Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi, Raman, geçirmeli elektron mikroskobu, taramalı elektron mikroskobu ve enerji dağılımlı X-ışını analizi gibi farklı tekniklerle karakterize edilmiştir. Elektrokimyasal çalışmalar için nanokompozit, MWCNT-CoTHPP, camısı karbon (GC) elektrotu üzerinde (GC/MWCNT-CoTHPP olarak gösterilir) immobilize edilmiş ve rifampisin'in elektrokimyasal tanınması için uygulanmıştır. GC/MWCNT-CoTHPP elektrotu, 0,1 M asetat tamponunda (pH 4,7) rifampisin elektrokimyasal oksidasyonunu azalmış aşırı potansiyel ile kolaylaştırmıştır. Ayrıca, rifampisin tayini için GC/MWCNT-CoTHPP geniş kalibrasyon aralığı (0,01  $\mu\text{M}$  – 5,0 mM), yüksek hassasiyet ( $217 \mu\text{A mM}^{-1} \text{cm}^{-2}$ ), yüksek tekrarlanabilirlik (bağlı standart sapma = %4,83, n = 6), ve tayin sınırı (0,008  $\mu\text{M}$ ) göstermiştir. Ayrıca, bu yöntem tutarlı sonuçlarla gerçek numune (rifampisin kapsülü) analizi için başarıyla uygulanmıştır. Sonuçlar, MWCNT-CoTHPP'nin, farmasötik formülasyonlarda rifampisin'in tayini için etkili, hızlı ve basit elektrokimyasal sensör için potansiyel bir aday olduğunu göstermiştir.

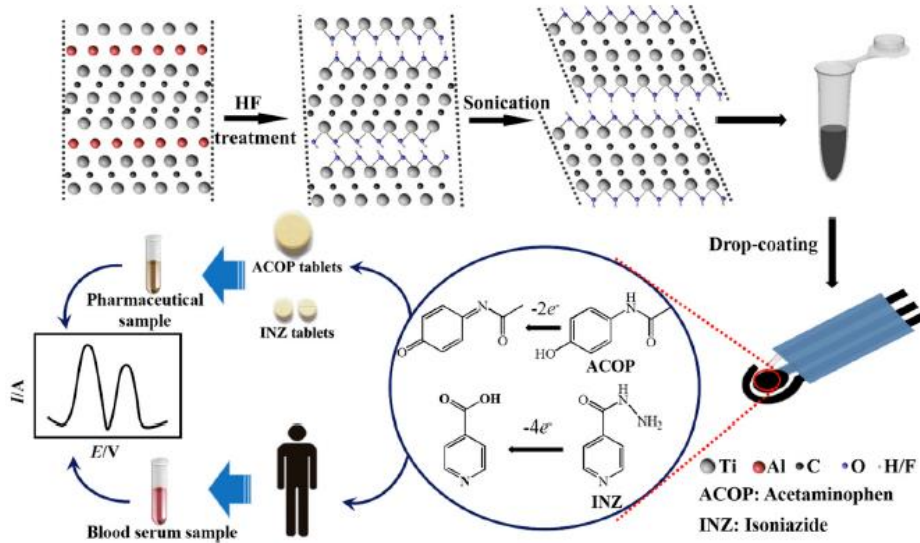
Tavakkoli ve arkadaşları (2018), çinko ferrit nanopartikülleri ( $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{NP}$ ) ile modifiye edilmiş karbon pasta elektrotuna dayanarak oldukça seçici elektrokimyasal sensör üretmişlerdir. Nanokompozit, asetaminofen (AC), epinefrin (EP) ve melatonin (MT) ilaçlarına karşı yüksek yüzey/hacim oranı ve iyi elektrokatalitik aktivite gibi çekici özelliklere sahiptir, en iyi çalışma potansiyelleri sırasıyla 0,35; 0,09 ve 0,55 V (Ag/AgCl'ye karşı)'dur. Doğrusal aralıklar (ve tayin sınırları) AC için 6,5-135 (0,4)  $\mu\text{mol L}^{-1}$ , EP için 5-100 (0,7)  $\mu\text{mol L}^{-1}$ , MT için 6,5-145 (3)  $\mu\text{mol L}^{-1}$ 'dir.

Ibáñez-Redín ve arkadaşları (2018), karbon siyahı (CB) ve elektrokimyasal olarak indirgenmiş grafen oksit kompozitinin (ERGO) hazırlanmasına yönelik yeşil bir yaklaşım, elektrokimyasal sensörler olarak poli (etilen tereftalat) (PET) üzerinde imal edilen perde baskılı karbon elektrotlarına (SPCE) dayanılarak açıklanmaktadır. Bu yaklaşım, taramalı elektron mikroskopu, temas açısı ve Raman spektroskopisi ölçümlerine göre yüksek konsantrasyonda heterojen bir hidrofilik yüzeye yol açmıştır. SPCE/CB-ERGO sensörü, çıplak SPCE ile karşılaştırıldığında, gelişmiş bir elektrokatalitik performans sergileyen dopamin (DA), epinefrin (EP) ve parasetamol (PCM) ile test edilmiştir. Daha geniş bir doğrusal aralık, daha düşük tayin sınırı ve dikkat çekecek derecede yüksek analitik hassasiyet görüntülenmiştir. DA, EP ve PCM için sırasıyla 1,5; 0,13 ve 0,028 A L mol<sup>-1</sup>, üç analit eşzamanlı tayin yeteneğine sahiptir. Bu kadar yüksek performans, SPCE/CB-ERGO'nun uygun maliyetli esnek elektrokimyasal sensörler için genel bir çalışma görevi görebileceğini göstermektedir.

Patil ve arkadaşları (2019), nanokil modifiye grafit elektrotta parasetamol'ün elektrokimyasal tayini etmek için bu çalışmayı yapmışlardır. Deneyi gerçekleştirmek için dönüşümlü voltametri (CV), doğrusal taramalı voltametri (LSV) ve diferansiyel puls voltametri (DPV) gibi voltametrik teknikler kullanılmıştır. Parasetamol'ün elektrokimyasal davranışı, 0,02 M iyonik güçte pH 5 fosfat tampon çözeltisinde keskin bir pik göstermiştir. Ayrıca, diğer parametrelerin etkileri yapılmıştır. Elde edilen sonuçlara dayanarak, olası bir elektrokimyasal mekanizma önerilmiştir. Analitik uygulamaları gerçekleştirmek için diferansiyel puls voltametri tekniği kullanılmıştır. Tayin sınırlarını belirlemek için çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışma klinik araştırmalarda yardımcı olabilir.

Zhang ve arkadaşları (2019), hepatotoksik ilaçların tayininde, farmasötik formülasyonlarının hem klinik teşhisi hem de miktar kontrolü için kritiktir. Bu çalışmada, yaygın olarak kullanılan iki ilaç olan ancak belirli durumlarda karaciğer hasarına neden olabilecek asetaminofen (ACOP) ve izoniazid (INZ) tayini için MXene ile modifiye edilmiş perde baskılı elektrotta (MXene/SPE) dayalı basit ve hassas sensör geliştirilmiştir. MXene, 0,1 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>'deki çıplak SPE ile karşılaştırıldığında ACOP ve INZ'nin oksidasyonuna karşı mükemmel bir elektrokatalitik aktivite göstermiştir ve ayrılmış oksidasyon pik potansiyelleri, ACOP için 0,25 ile 2000 µM ve INZ için 0,1-4,6 mM arasında geniş doğrusal aralıklarla hedeflerin eşzamanlı olarak tayin edilmesini sağlamıştır. ACOP ve INZ'nin tayin sınırları sırasıyla 0,048 µM ve 0,064 mM (S/N=3). MXene/SPE iyi stabilite, tekrar üretilebilirlik ve tekrarlanabilirlik sergilemiştir ve bu

yöntem, farmasötik ve biyolojik numunelerinde ACOP ve INZ'nin tayini için başarıyla uygulanmıştır.



Niedziałkowski ve arkadaşları (2019), iki farklı tip elektrot olarak bor katkılı elmas elektrot (BDD) ve bor katkılı karbon nanodüvarlı (B: CNW) elektrot, fosfat tamponu çözeltisinde pH=7'de dönüşümlü voltametri ve diferansiyel puls voltametri teknikleri kullanılarak parasetamol'ün elektrokimyasal tayini için kullanılmıştır. Bu elektrotların temel avantajı, elektrot yüzeyinde herhangi bir ek modifikasyon olmadan kullanılmasıdır. Pik akımı, BDD elektrotu için 0,065  $\mu\text{M}$  ile 32  $\mu\text{M}$  ve B: CNW elektrotu için 0,032  $\mu\text{M}$  ile 32  $\mu\text{M}$  aralığında parasetamol konsantrasyonuyla doğrusal olarak ilişkilidir. Tayin sınırı BDD ve B: CNW elektrotu için sırasıyla 0,430  $\mu\text{M}$  ve 0,281  $\mu\text{M}$ 'dir. pH'nın 3,0-12,0 aralığındaki Britton-Robinson tampon çözeltisinde her iki elektrotta parasetamol'ün redoks reaksiyonu üzerindeki pH değeri araştırılmıştır, pH 7,0 değerinin mevcut deneyler için en uygun olduğunu göstermiştir. Çalışmalar ayrıca 50 ile 500 mV/s aralığındaki çeşitli tarama hızlarını da içermiştir. Son olarak, yapay idrar numunesindeki parasetamol'ün diferansiyel puls voltametri yöntemi kullanılarak tayini için B: CNW elektrotu seçilmiştir, 0,08006  $\mu\text{M}$  olarak hesaplanan tayin sınırı elde edilmiştir.

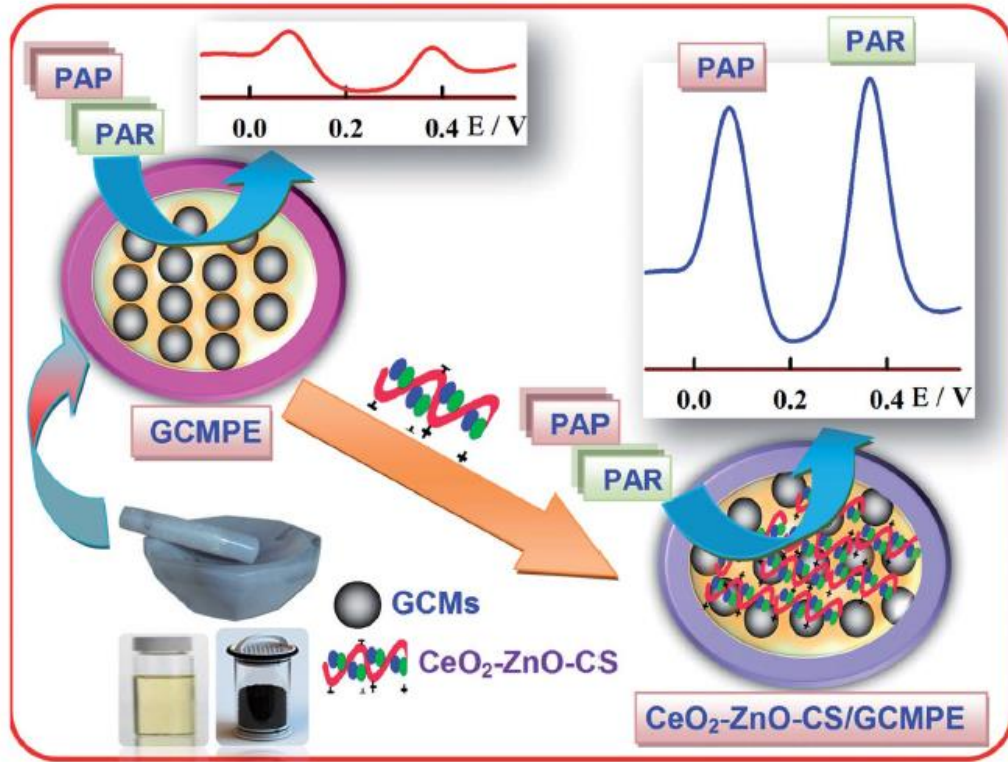
Mulyasuryani ve arkadaşları (2019), manyok nişastası- $\text{Fe}_3\text{O}_4$  bazlı yeni moleküler baskılı polimer (MIP) membran, diferansiyel puls voltametri (DPV) yöntemiyle eşzamanlı olarak asetaminofen ve kafein'in tayin edilmesi için geliştirilmiştir. Manyok nişastası, çapraz bağlama maddesi olarak sodyum tripolifosfat

(STPP) ile reaksiyona sokulurken, şablonlar olarak asetaminofen ve kafein ilave edilmiştir. Sensörün hassasiyetini arttırmak için kompozitteki  $Fe_3O_4$  nanopartikülleri eklenmiştir. Deneysel sonuçlar, MIP membranları için karışımdaki manyok nişastası: STPP: asetaminofen/kafein oranının elde edilen sensörün hassasiyetini etkilediğini göstermektedir. En iyi hassasiyete sahip MIP membranları 2:2:1 karışım oranında üretilmiştir. Sensör performansı ayrıca çözeltinin pH'ından ve kullanılan tampon çözeltisinin türünden de etkilenmiştir. Sensör, PB çözeltisinde pH 2'de çok iyi çalışmıştır. Manyok nişastası- $Fe_3O_4$  MIP membranı ile modifiye edilmiş GCE'den üretilmiş sensörler, asetaminofen ve kafein sırasıyla 50-2000  $\mu M$  ve 50-900  $\mu M$ 'de doğrusal aralık göstermiştir. Sensör duyarlılığı, asetaminofen'e karşı 0,5306 A/M ve kafein'e karşı 0,4314 A/M ile tayin sınırı (LOD) sırasıyla 16 ve 23  $\mu M$ 'dir. Sensörün seçiciliği ve duyarlılığı, MIP'siz olanlara göre daha iyidir ve % 96-99'lük bir doğrulukla ve % 0,9-2,56 bağıl standart sapma (RSD) ile baş ağrısı ilacında asetaminofen içeriğinin tayini için uygulanmıştır.

Murugan ve Kumar (2019), ilaç kalite kontrolü, bakım noktası teşhisi ve diğer klinik çalışmalarda önemli olduğu için basit, ucuz, hassas, hızlı ve doğru bir elektrokimyasal sensör tasarlamak kaçınılmazdır. Parasetamol, triptofan ve kafein'in eşzamanlı tayini için sensörler şu ana kadar rapor edilmemiştir, dönüşümlü voltametri ve diferansiyel puls voltametri teknikleriyle ayrı ve eşzamanlı olarak tayini için grafen oksit (GO) tabakalarına, kalay sülfür (SnS) ve titanyum dioksit ( $TiO_2$ ) ekleyerek bir elektrokimyasal sensör ( $SnS/TiO_2@GO$  üçlü kompozit) sunmuşlardır. Kompozitin yüzey morfolojisi ve yapısal özellikleri analitik tekniklerle karakterize edilmiştir.  $SnS/TiO_2@GO$  kompozit modifiye camı karbon elektrotunun (GC- $SnS/TiO_2@GO$ ) elektrokimyasal çalışması, geniş yüzey ve yüksek taşıyıcı mobilitesi nedeniyle aşırı potansiyelde azalma ile parasetamol, triptofan ve kafein'in oksidasyonuna karşı yüksek aktivite göstermiştir. Parasetamol, triptofan ve kafein'in ayrı ayrı tayini sırasındaki pik akımları, konsantrasyonlarındaki artışla doğrusal olarak artmıştır, parasetamol için 9,8 nM'den 280  $\mu M$ 'ye, triptofan için 13,3 nM'den 157  $\mu M$ 'ye ve kafein için 16,6 nM'den 333  $\mu M$ 'ye yükselmiştir. Parasetamol, triptofan ve kafein için tayin sınırı ( $3\sigma/S$ ) sırasıyla 7,5; 7,8 ve 4,4 nM'dir. Elektron transfer katsayısı ( $\alpha$ ), yüzey kapsama konsantrasyonu ( $\Gamma$ ), aktarılan elektron sayısı ( $n$ ) ve difüzyon katsayısı ( $D$ ) hesaplanmış ve tartışılmıştır. Üretilmiş olan elektrot düşük tayin sınırı, geniş doğrusal aralık ve tekrarlanabilirlik, seçicilik ve stabilite göstermiştir. Çalışma ayrıca ticari tabletler,

içecek ve insan kan serumunun analizini de kapsayacak Şekilde geniŐletilmiŐtir. Bu nedenle, mevcut elektrot, kombinasyon halinde ilaçların tanımlanması ve miktarının belirlenmesi için büyük umut vaat etmektedir.

Almandil ve arkadaşları (2019), parasetamol'n (PAR) ve birincil bozunma ürününün (p-aminofenol, PAP) tayini için oldukça seçici bir elektrokimyasal sensör üretilmiştir. Camsı bir karbon mikroküreler pasta elektrotu (GCMPE), X-ışını kırınımı ve geçirmeli elektron mikroskobu ile karakterize edilen bir CeO<sub>2</sub>-ZnO-kitosan hibrit nanokompozit (CeO<sub>2</sub>-ZnO-CS) ile modifiye edilmiştir. CeO<sub>2</sub>-ZnO-CS/GCMPE taramalı elektron mikroskobu ve dönüşümlü voltametri ile karakterize edilmiştir. Modifiye edilmiş GCMPE, tipik olarak Ag/AgCl'ye karşı 0,38 ve 0,09 V alıŐma potansiyellerinde, PAR ve PAP'ın ayrı veya eşzamanlı olarak tayini için, mkemmell elektrokatalitik aktivite sergilemiştir. Ntre yakın pH değerine sahip zltilerde kare dalga voltametri tekniği ile 20 nM ile 1,8 µM PAR konsantrasyon aralığında doğrusal olarak artmıŐ ve düşük LOD 0,86 nM'dir. Sensörün, 180 kat fazla PAP varlığında bile PAR tayini sağladığı gösterilmiştir. PAR ve PAP eşzamanlı olarak belirlenebilir ve PAR ve PAP için LOD'lar sırasıyla 0,98 nM ve 9,5 nM'dir. Sonuçlar, diğer elektrotlar kullanılarak elde edilen veriler ile de kabul edilmiştir. Sensör, sekiz hafta boyunca tekrar retilenebilir ve kararlıdır, biyolojik olarak gerekli bileşiklerin müdahalesi ihmal edilebilir düzeydedir. Yöntem farmasötik formülasyonlarda ve spike edilmiş kan serumu ve idrar numunelerinde PAR tayinine uygulanmıştır. Bağıl standart sapmalar % 97,5 ile % 102,0 arasında deėiŐmiŐtir.



Beitollahi ve arkadaşları (2019), asetaminofen'in eser analizi için grafen oksit/ $\text{Fe}_3\text{O}_4@/\text{SiO}_2$  nanokompozit modifiye grafit perde baskılı elektrot ( $\text{GO}/\text{Fe}_3\text{O}_4@/\text{SiO}_2/\text{SPE}$ ) bazlı yüksek hassasiyetli bir elektrokimyasal nanoyapı sensörü geliştirilmiştir. Modifiye edilmiş elektrotun elektrokimyasal çalışması ve aynı zamanda asetaminofen ve triptofan'ın eşzamanlı voltametrik oksidasyonu için etkinliği açıklanmıştır. Çıplak SPE ile karşılaştırıldığında  $\text{GO}/\text{Fe}_3\text{O}_4@/\text{SiO}_2/\text{SPE}$ , asetaminofen oksidasyonuna doğru mükemmel elektrokatalitik aktivite sergilemiştir. Katalitik akımın asetaminofen konsantrasyonuna karşı grafiği, 0,5 ile 100,0  $\mu\text{M}$  konsantrasyon aralığında doğrusal bir segment göstermiştir. Kalibrasyon grafiği kullanılarak 0,1  $\mu\text{M}$  tayin sınırı elde edilmiştir. Ayrıca, karışımlarındaki asetaminofen ve triptofan'ın anodik pikleri iyi bir şekilde ayrılabilmiştir.  $\text{GO}/\text{Fe}_3\text{O}_4@/\text{SiO}_2/\text{SPE}$ , idrar ve farmasötik numunelerinde asetaminofen ve triptofan analizi başarıyla uygulanmış ve onaylanmıştır.

Keskin ve Ertürk (2018), parasetamol'ün (PAR) tayini için yeni, hassas ve düşük maliyetli bir elektrokimyasal sensör hazırlamak için bu çalışmayı yapmıştır. Bu çalışmanın ana stratejisi, bir kurşun kalem grafit elektrotunun (PGE) yüzeyini, yerinde oksidatif ön işlem ile çeşitli oksijen taşıyan fonksiyonel gruplarla sağlamaktır; bu PGE'nin PAR'ı verimli bir şekilde adsorbe etmesine ve elektron transferine aracılık etmesi için daha geniş yüzey alanına sahip PGE'yi sağlamıştır. Geliştirilen oksidatif ön

işlemden geçirilmiş PGE (OP-PGE) sensörü, saf ve ticari tablet dozaj formlarından PAR'ın tayini için ilk kez kullanılmıştır. OP-PGE'nin yüzey morfolojisi taramalı elektron mikroskobu (SEM) ve zayıflatılmış toplam yansıma Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (ATR-FTIR) ile karakterize edilmiştir. PAR'ın OP-PGE üzerindeki elektrokimyasal davranışı, dönüşümlü voltametri (CV) ve elektrokimyasal empedans spektroskopisi (EIS) ile incelenmiştir. Optimize edilmiş deneysel koşullar altında, tayin sınırı 18,4 nM (S/N=3) ile doğrusal kalibrasyon aralığı 0,052-2,85  $\mu$ M arasında bulunmuştur. OP-PGE çıplak PGE ile karşılaştırıldığında yüksek hassasiyet, seçicilik ve kararlılık göstermiştir. Sonuçlar, OP-PGE'nin elektrot üretimi ve numune ön işlem yöntemleri olmadan tabletlerden PAR'ı başarılı bir şekilde belirleyebildiğini göstermiştir. Gelecekteki çalışmalarda farmasötik analizde kullanılmak üzere PGE bazlı elektrotların imalatı için alternatif, basit ve hassas bir yaklaşım olabileceğini ortaya koymuştur.

Koyun ve arkadaşları (2018), elektrokimyasal olarak işlenmiş kurşun kalem grafit elektrotu kullanılarak askorbik asit (AA) ve kafein (CF) varlığında parasetamol'ün (PC) elektrokimyasal tayinini bildirmiştir. Bu çalışmada, parasetamol tayini için 0,0 ile +2,1 V arasında oksidasyon yapılarak elektrot hazırlanmıştır. Elektrokimyasal olarak işlenmiş kurşun kalem grafit elektrotlar (ETPGE), dönüşümlü voltametri tekniği kullanılarak hazırlanmıştır. Elektrot, Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM), Elektrokimyasal Empedans Spektroskopisi (EIS) ve Rezonans Raman Spektroskopisi ile karakterize edilmiştir. Oksidasyon pik potansiyellerindeki farklılıklar, AA ve CF varlığında PC'yi belirleyecek kadar büyüktür. Çıplak elektrotun ve 0,5 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> içerisinde 10 tarama-ETPGE'nin elektroaktif alanları, sırasıyla 0,0031 ve 0,0341 cm<sup>2</sup> olarak hesaplanmıştır. Sensör (0,5 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>'de 10 tarama-ETPGE) 1,74×10<sup>-7</sup> M tayin sınırıyla PC'ye duyarlıdır (S/N=3). Son olarak, geliştirilen yöntem ve hazırlanan elektrotlar, farmasötik numunelerde PC tayini için kullanılmıştır.

Güzel ve arkadaşları (2019), kemometrik optimizasyon kullanılarak tablet ve şurup örneklerinde parasetamol'ün tayini için yeni bir voltametrik yaklaşım geliştirilmiştir. Yöntem, altın nanopartiküller-polianilin (AuNP-PA) modifiye kurşun kalem grafit elektrotunun (PGE) kullanımına dayanmıştır. Elektrot sistemi, altın nanopartiküller elde etmek için anilin modifiye edilmiş kalem elektrot üzerinde altının elektrokimyasal indirgenmesi kullanılarak üretilmiştir. 3<sup>3</sup> tam faktöriyel tasarım AuNP-PA-PGE parasetamol'ün uygun oksitleme koşulları bulmak için kullanılmıştır. İlaç maddesinin optimal oksidasyon koşulları, birikim potansiyeli için -524 mV, birikme

süresi için 295 s ve pH 8,69 (0,1 M fosfat tampon çözeltisi) olarak bulunmuştur. Parasetamol'ün tayini  $2,0 \times 10^{-7}$ - $6,0 \times 10^{-6}$  M aralığında doğrusal olduğu tespit edilmiştir, tayin sınırı  $5 \times 10^{-8}$  M'dır. Sonuç olarak, önerilen voltametrik yaklaşım tablet ve şurup içindeki ilgili ilaç maddesinin tayini için tatmin edici sonuçlar vermiştir.

Andawiyah ve arkadaşları (2020), çalışma elektrotları olarak camsı karbon elektrotların (GCE) modifikasyonları, polivinil alkol (PVA) - $\text{Fe}_3\text{O}_4$  membranları ile gerçekleştirilmiştir. PVA- $\text{Fe}_3\text{O}_4$  membranı, camsı bir karbon elektrotun yüzeyine yerleştirilmiştir. Bu çalışma, membrandaki parasetamol yüzdesini, modülasyon süresinin etkisini, modülasyon genliğinin etkisini, tarama hızının etkisini, pH'ın etkisini ve destekleyici elektrolitleri etkilemiştir. Modifiye edilmiş elektrotun performans değerlendirmesi dönüşümlü voltamogramda dayanan voltametri (CV) ve analizi diferansiyel puls voltametri yöntemi (DPV) ile gerçekleştirilmiştir. pH'ın etkisi 2-7 aralığında Britton-Robinson tamponu ile incelenmiştir. Sonuçlar, membrandaki parasetamol yüzdesinin akımın difüzyonunu etkilediğini göstermiştir. Modifiye edilmiş GCE'nin en iyi performansı, % 3'lük (w/w) parasetamol yüzdesine sahip bir membran tarafından üretilmiştir. Cihazın optimum çalışma koşulu, 10 mV modülasyon genliğinde, 0,1 s modülasyon süresinde ve 12,5 mV/s tarama hızındadır. pH, parasetamol'ün anodik pikinin daha negatif yönde kaymasını etkilemiştir. DPV yöntemi kullanılarak yapılan parasetamol'ün analizi sonuçları daha duyarlı olduğunu göstermiştir, destekleyici elektrolit olarak fosfat tamponu kullanıldığı zaman elde edilmiştir. Duyarlılığı PVA- $\text{Fe}_3\text{O}_4$  membranı tarafından modifiye edilen GCE doğrusal konsantrasyon içinde 0,2922  $\mu\text{A}/\mu\text{M}$ , 0-100  $\mu\text{M}$  aralığında ve tayin sınırı (LoD) 8  $\mu\text{M}$ 'dır.

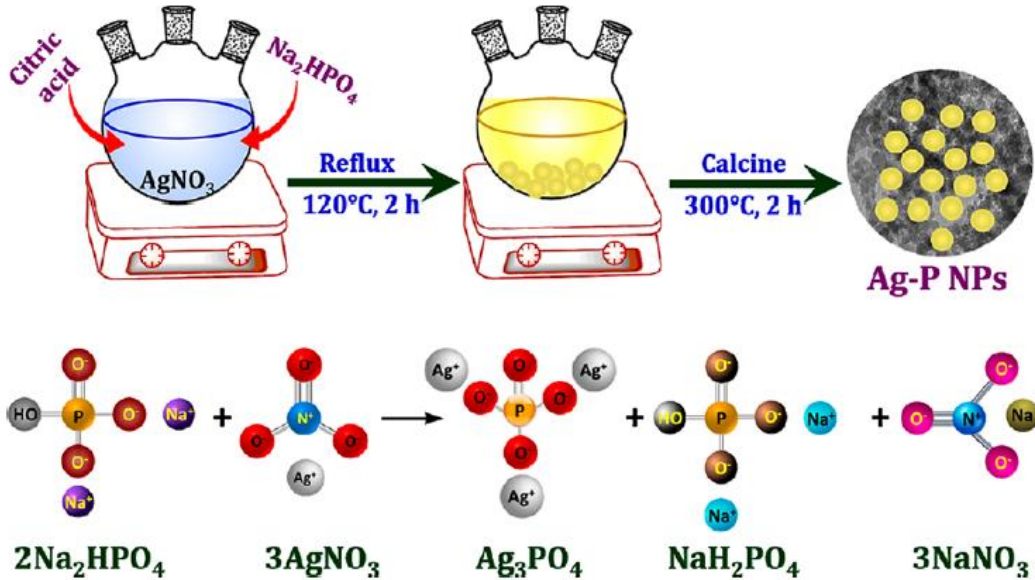
Annadurai ve arkadaşları (2021), 4-asetaminofen'in nikel oksit modifiye camsı karbon elektrot ile elektrokimyasal olarak araştırılmıştır. Nikel oksit, basit hidrotermal yöntemle hazırlanmıştır. Nikel oksit nanopartikülün fiziksel karakterizasyonları, nikel oksit nanopartikülde bulunan faz dönüşümünü, yüzey morfolojisini ve fonksiyonel grupları araştırmak için gelişmiş karakterizasyon teknikleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. X-ışını kırınım spektroskopisi, ultraviyole-görünür spektroskopisi, Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi, Raman spektroskopisi, X-ışını fotoelektron spektroskopisi, alan emisyon taramalı elektron mikroskobu ve yüksek çözünürlüklü geçirmeli elektron spektroskopisi gibi karakterizasyon teknikleri kullanılmıştır. Özellikle, yüksek çözünürlüklü geçirmeli elektron mikroskobu çalışmaları, 15-20 nm aralığında partikül boyutunu ortaya çıkarmıştır. Burada, fosfat tampon çözeltisi (pH= 7)

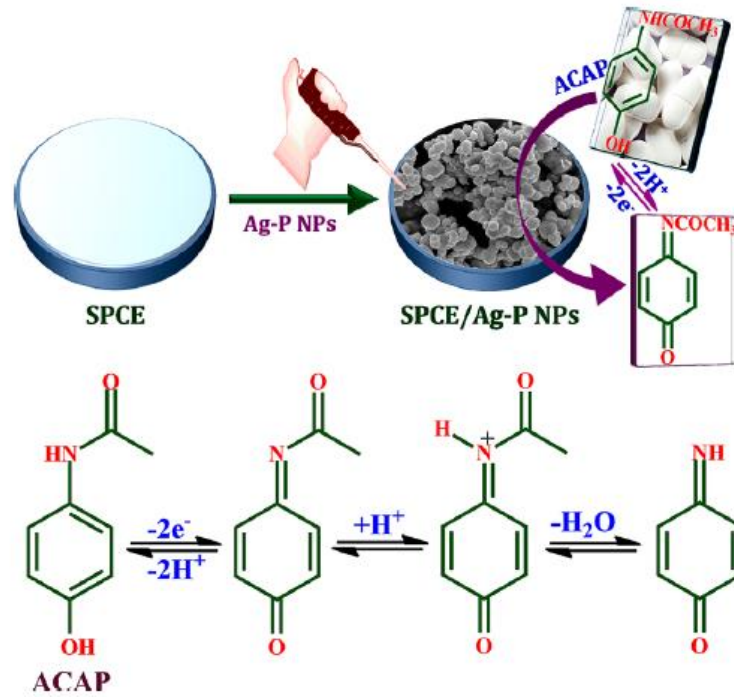
kullanarak nötr koşul altında 4-asetaminofen tayini için nikel oksit modifiye elektrot bildirilmiştir. Nikel oksit modifiye elektrot, dönüşümlü voltametri, diferansiyel puls voltametri ve kronoamperometri teknikleri ile 4-asetaminofen'i tayin etmek için kullanılmıştır. 4-asetaminofen'in oksidasyon pik potansiyeli 0,35 V'de gözlenmiştir. 4-asetaminofen tayini için duyarlılık ve tayin sınırı sırasıyla  $91,0 \mu\text{A cm}^{-2} \text{mM}^{-1}$  ve  $0,23 \mu\text{M}$ 'dir. Sensör ayrıca geniş tayin aralığı (7,5-3000  $\mu\text{M}$ ), iyi stabilite ve seçicilik göstermiştir. Önerilen sensörün pratik uygulanabilirliği, farklı insan serum gerçek numunelerinde ve parasetamol tabletlerinde 4-asetaminofen tayini için başarıyla gösterilmiştir.

Ashoka ve arkadaşları (2020), karışık titanyum oksit ve tungsten trioksit nanopartiküller ( $\text{TiO}_2\text{-WO}_3\text{NP}$ ) hazırlanmış ve farklı karakterizasyon teknikleri ile karakterize edilmiştir. Hazırlanan malzemeler  $\text{TiO}_2\text{-WO}_3\text{NP}$ , dönüşümlü voltametri (CV) tekniği kullanılarak pH 7,4'te fosfat tampon çözeltisindeki (PBS) dopamin'in (DA) elektrokimyasal davranışını incelemek için karbon pasta elektrotunda ( $\text{TiO}_2\text{-WO}_3\text{NP/MCPE}$ ) modifiye edici olarak kullanılmıştır.  $\text{TiO}_2\text{-WO}_3\text{NP/MCPE}$ , çıplak CPE'ye kıyasla gelişmiş elektrokatalitik aktivite göstermiştir. Sonuç olarak,  $\text{TiO}_2\text{-WO}_3\text{NP/MCPE}$  daha ileri elektrokimyasal çalışmalar için kullanılmıştır. pH'ın etkisi, DA'nın elektrokimyasal reaksiyonunda eşit sayıda elektron ve protonun yer aldığını öne sürmüştür. DA konsantrasyon tayini  $2 \times 10^{-6}$  M ile  $18 \times 10^{-6}$  M aralığında, tayin sınırı (LOD) ve miktar sınırı 10,18 nM ve 34,32 nM olarak bulunmuştur. Tarama hızı çalışmasından DA oksidasyonunun adsorpsiyon kontrollü olduğu ve DA, PA ve FA'nın eşzamanlı tayini CV ve diferansiyel puls voltametri (DPV) tekniğinde iyi ayrıldığı bulunmuştur. Ayrıca, DA'da  $\text{TiO}_2\text{-WO}_3\text{NP/MCPE}$ 'nin stabilitesi ve tekrarlanabilirliği incelenmiş ve ayrıca kan serumu ve enjeksiyon örneklerinde DA'nın tayini için başarılı bir şekilde gösterilmiştir.

Gowthaman ve arkadaşları (2020), gümüş fosfat nanopartikül (Ag-P NP) fabrikasyon perde baskılı karbon elektrot (SPCE) kullanılarak asetaminofen (ACAP) miktarının tayini için elektrokimyasal yapı iskeleyi sunmaktadır. Ag-P NP'ler, basit bir yöntemle,  $\text{AgNO}_3$  ve  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  reaksiyon karışımınının  $120^\circ\text{C}$ 'de sitrik asit varlığında geri akıtılması ve ardından kalsinasyon yoluyla sentezlenmiştir. Elde edilen Ag-P NP'ler, Fourier dönüşümlü kızılötesi (FT-IR) ve Ultraviyole-Görünür dağınık yansıtma spektroskopileri, X-ışını kırınımı (XRD) ve elektron mikroskopik araçlarıyla karakterize edilmiştir. Hazırlandığı gibi Ag-P NP'ler 2,2 eV'lik bant aralığı enerjisi sergilemiştir ve hazırlanan Ag-P NP'ler, ortalama 13 nm boyutunda küre benzeri bir morfolojiye

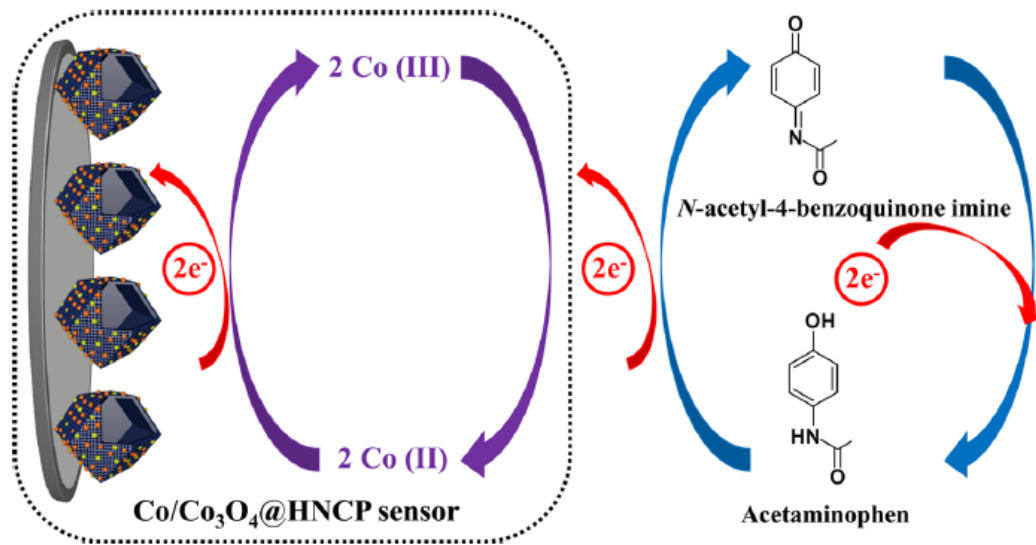
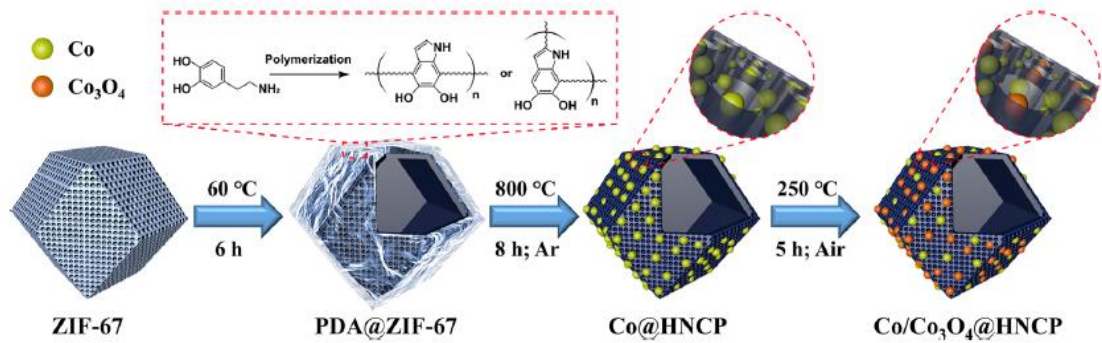
sahiptir. Bu çalışmanın ana stratejisi, Ag-P NP'ler modifiye edilmiş elektrot yüzeyinde ACAP'nin elektrokatalitik oksidasyonunu sağlamaktır. Geliştirilen sensör, ticari ilaçlardan ve insan sıvılarından ACAP'yi tayini için uygulanmıştır. Ag-P NP'ler modifiye edilmiş elektrot, 0,39 nM (S/N= 3) en düşük tayin sınırı ile 0,1-1900  $\mu\text{M}$  doğrusal konsantrasyonda 2244,4  $\mu\text{A} / \mu\text{M} \cdot \text{cm}^2$  yüksek hassasiyet ile ACAP belirlenmiştir. Ayrıca, geliştirilen sensör, daha önce bildirilen sensörlerle karşılaştırıldığında hassasiyet, tekrarlanabilirlik ve kararlılık göstermiştir. Son olarak, geliştirilen sensör, farmasötik örneklerden ve insan sıvılarından ACAP konsantrasyonunu belirleyerek uygulanabilirliğini kanıtlamak için kullanılmıştır. Sentezlenen Ag-P NP'ler, Staphylococcus aureus ve Aspergillus niger'e karşı antibakteriyel çalışmalar için de kullanılmıştır.





Wang ve arkadaşları (2019), asetaminofen, dünya çapında içme suyu ve havuz suyu gibi çok sayıda su örneğinde bulunur. İlaça bağlı akut karaciğer yetmezliği vakalarının yaklaşık yarısı asetaminofen ile ilgilidir. Burada, yeni bir küresel olmayan polidopamin @ zeolitik imidazolat çerçeve-67 (PDA@ZIF-67) şablonu mühendisliği yapılarak, içi boş nano-gözenekli karbon polihedronlar (Co/Co<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@HNCP) ile birleştirilmiş Co/Co<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanopartiküller (NP) oluşturmak için piroliz ve ardından oksidasyonu içeren kolay ve etkili bir strateji önerilmiştir. Ardından, asetaminofen'in elektrokimyasal tayini için oldukça hassas ve seçici bir Co/Co<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@HNCP sensörü oluşturulmuştur. İçi boş karbon polihedronlar sentezlendiği gibi, çok sayıda aktif alan, düzenli nano-gözenekli yapılar ve uygun arayüz özellikleri sunmuştur. İçi boş karbon polihedronlar üzerindeki çok sayıda Co/Co<sub>3</sub>O<sub>4</sub> NP, asetaminofen oksidasyonuna karşı yüksek bir aktivite sergilemiştir ve bu nedenle oldukça hassas yanıtlarla sonuçlanmıştır. İçi boş karbon polihedronların organize gözenekli yapıları ve elverişli arayüz özellikleri, yüksek bir seçicilik ile inşa edilmiş Co/Co<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@HNCP sensörünü sağlamıştır. Sonuç olarak, yapılandırılmış Co/Co<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@HNCP sensörü, 0,0083  $\mu\text{M}$  (S/N= 3) gibi çok düşük tayin sınırı, kalıcı bir anti-parazit yeteneği ve tatmin edici stabilite ile asetaminofen tayini için önemli bir performans sunmuştur. Co/Co<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@HNCP sensörü, tatmin edici geri kazanımlarla musluk suyu, havuz suyu, ticari tabletler ve insan idrarındaki asetaminofen'in tayini için pratik kullanımlar elde etmiştir. Bu çalışma, hassas

kompozisyonlara sahip yeni nanoyapılara dayalı yüksek performanslı sensörlerin kurulmasının yolunu açmıştır.

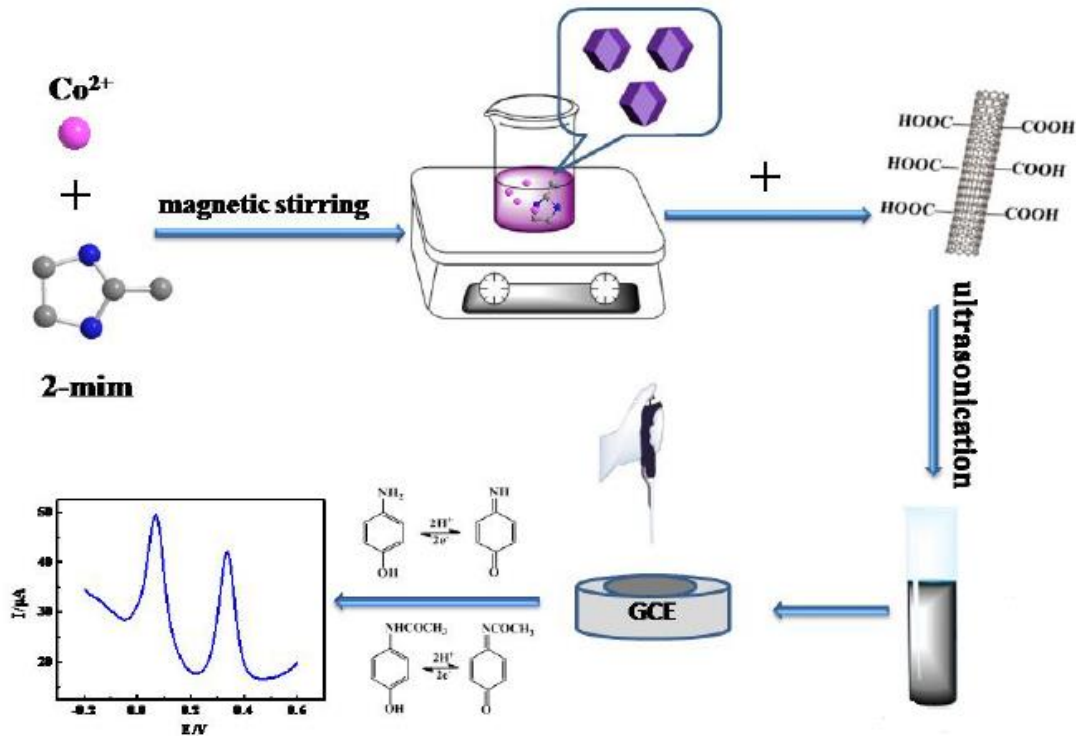


Wester ve arkadaşları (2020), plazmada asetaminofen'in (parasetamol) kantitatif bakım noktası (POC) tayini için tek kullanımlık bir elektrokimyasal test şeridi ve parmaktan delen tam kanda imal edilmiştir. Tek duvarlı karbon nanotüplerin (SWCNT) endüstriyel olarak ölçeklenebilir kuru transfer işlemi ve gümüş serigrafisi, entegre elektrokimyasal test şeritleri üretmek için birleştirilmiştir. Nafion kaplama, Ag referans elektrotunun potansiyelini stabilize etmiştir ve spike edilmiş plazmada ve tam kan örneklerinde seçici tayini mümkün kılmıştır. Test şeritleri, 0,8  $\mu\text{M}$ 'lik tayin sınırı ve 1  $\mu\text{M}$  ile 2 mM arasında geniş bir doğrusal aralık ile 40  $\mu\text{L}$ 'lik küçük numunelerde asetaminofen'i, gerekli klinik aralık dahilinde tespit edebilmiştir. Plazma ve tam kanın 1:1 oranında basit bir seyreltilmesinden sonra, plazmada %79 ve tam kanda % 74'lük iyi geri kazanımlarla kantitatif tespit elde edilmiştir. Bu sonuçlar, bu elektrotların,

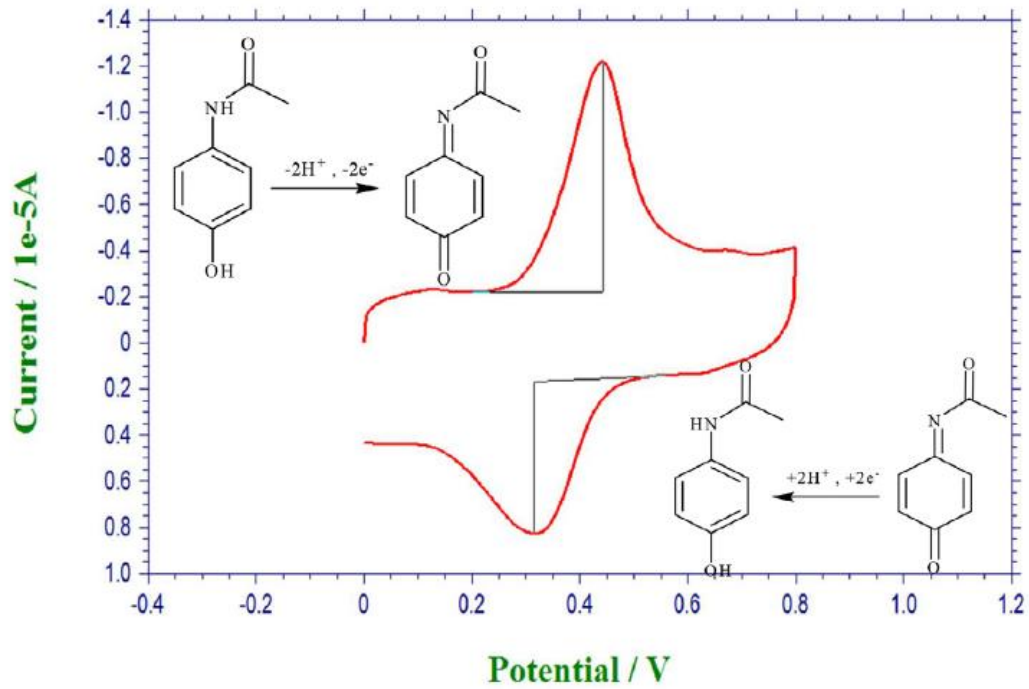
herhangi bir ek aşamaya gerek kalmadan bağlanmamış asetaminofen fraksiyonunu belirlemek için doğrudan kullanılabilceğini güçlü bir şekilde göstermiştir. Geliştirilen test şeridi, hızlı ve basit POC kantitatif asetaminofen testi olarak umut vaat etmiştir.

Nouri ve arkadaşları (2020), nikel-ferrit nanopartiküller ( $\text{NiFe}_2\text{O}_4$ ) hidrotermal yöntemle sentezlenmiştir. Karbon pasta elektrotunu (CPE) modifiye edilmiş ve rizatriptan benzoat (RZB) ve asetaminofen'in (AC) eşzamanlı tayini için bir elektrokimyasal sensör hazırlamak için kullanılmıştır. Çıplak CPE ve modifiye edilmiş CPE'nin yapısı ve morfolojisi, alan emisyonu taramalı elektron mikroskopu kullanılarak incelenirken,  $\text{NiFe}_2\text{O}_4$ 'ün yapısal karakterizasyonu X-ışını kırınımı yoluyla gerçekleştirilmiştir. Potansiyel aralığı olarak 0,2-1,2 V, sırasıyla AC ve RZB 0,5 V ve 0,88 V potansiyellerde tespit edilmiştir (Ag/AgCl'ye karşı doymuş KCl 3 M). Her iki kalibrasyon grafiği de 1 ile 90  $\mu\text{M}$  konsantrasyon aralığında doğrusaldır. AC ve RZB'nin tayin sınırları ( $3\sigma$ 'da) sırasıyla 0,49 ve 0,44  $\mu\text{M}$ 'dir. Modifiye edilmiş CPE'nin performansı, iki ilacı spike edilmiş idrarda ve tabletlerde ölçülerek değerlendirilmiştir.

Guo ve arkadaşları (2020), ZIF-67/MWCNT-COOH/Nafion kompozitine dayalı yeni bir elektrokimyasal sensör, 4-aminofenol (4-AP) ve asetaminofen'in (AMP) eşzamanlı tayini için tasarlanmış ve hazırlanmıştır. 4-AP ve AMP'nin elektrokimyasal davranışları ZIF-67/MWCNT-COOH/Nafion elektrotu, dönüşümlü voltametri (CV) ve diferansiyel puls voltametri ile (DPV) incelenmiştir. Sonuçlar, tasarlanan elektrokimyasal sensörün 4-AP ve AMP için üstün elektrokatalitik aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir, bu, ZIF-67'nin oldukça düzenli gözenekli yapısına, olağanüstü elektrik iletkenliğine ve MWCNT-COOH'nin yüksek elektrokatalitik aktivitesine atfedilmiştir. Optimizasyon koşulları altında, hazırlanan elektrotun DPV yanıtı, sırasıyla 4-AP için 0,2 ile 200  $\mu\text{M}$  ve AMP için 0,1 ile 100  $\mu\text{M}$  arasında daha geniş bir doğrusal yanıt konsantrasyonu aralığı göstermiştir. 4-AP ve AMP için sırasıyla 0,01 ve 0,07  $\mu\text{M}$ 'lik düşük tayin sınırları (LOD) elde edilmiştir. Daha da önemlisi, elde edilen elektrot, 4-AP ve AMP analizi için Sarı nehir suyuna ve parasetamol tabletlerine uygulanmıştır, sırasıyla 4-AP için % 98,2 ~ % 106,7 ve AMP için % 94,7 ~ % 99,6 tatmin edici geri kazanım sergilemiştir.



Hanabaratti ve arkadaşları (2020), parasetamol (PRM) tayini için çinko oksit nanopartiküller (ZnO NP) sensörü ile modifiye edilmiş camı karbon elektrot (GCE) geliştirilmiştir. Bu antipiretik, antiinflamatuvar ilaç kullanımı medikal alanda ve aşırı dozda bol miktarda olup, uzun süre devam eden kullanımı metabolit birikimi nedeniyle böbrek ve karaciğeri etkilediğinden parasetamol tayini önemlidir. Dönüşümlü voltametri (CV) ve diferansiyel puls voltametri (DPV) teknikleri, analitin fizyolojik pH değerine sahip 0,2 M fosfat tampon çözeltisi (PBS) içinde modifiye edilmiş GCE üzerindeki davranışını analiz etmek için kullanılmıştır. ZnONP/GCE,  $3,6 \text{ nM}$ 'lik düşük tayin sınırı ile PRM'nin kantitatif tayini için  $40,0 \times 10^{-8} \text{ M}$  ile  $24,0 \times 10^{-6} \text{ M}$  arasındaki konsantrasyon aralığında iyi doğrusal yanıt göstermiştir. Geliştirilen teknik, farklı PRM tabletlerinde etiketlenen içeriği test etmek için başarıyla uygulanmıştır. Ayrıca, bir dizi genel fizyolojik müdahale değerlendirmesinden sonra iyi bir seçicilik sergilemiştir. Modifiye elektrot, PRM eklenmiş insan idrar örneklerinde incelenmiştir.



Pollap ve arkadaşları (2020), siprofloksasin (antibiyotik) ve parasetamol'ün (ağrı kesici) eşzamanlı tayini için yeni bir hassas elektrokimyasal yöntem önerilmiştir. Bu amaçla grafit elektrot, bağlayıcı madde olarak titanyum dioksit sol ile modifiye edilmiştir.  $\text{TiO}_2$  sol, hem bileşik iletkenliği artıran altın nanopartiküller ve CMK-3 tipi mezogözenekli karbon ile hem de sinyal stabilizasyonundan sorumlu Nafion ile zenginleştirilmiştir. Geliştirilen sensör, siprofloksasin ve parasetamol için LOD sırasıyla  $0,108 \mu\text{M}$  ve  $0,210 \mu\text{M}$  ve  $15,93 \mu\text{A} \mu\text{M}^{-1}$  ve  $11,56 \mu\text{A} \mu\text{M}^{-1}$  hassasiyet sunan dönüşümlü voltametri tekniği ile karakterize edilmiştir. Her iki analit için 1 ile  $10 \mu\text{M}$  ve 10 ile  $52 \mu\text{M}$  arasında iki doğrusal aralık bulunmuştur. Geliştirilen yöntem, çevresel su matrislerinde ve atık su matrisinin sertifikalı referans standardında yüksek doğruluk ve hassasiyetle siprofloksasin ve parasetamol'ün belirlenmesini sağlamıştır.

Sasal ve arkadaşları (2020), çevresel su örneklerinde düşük (gerçek) parasetamol (PA) konsantrasyonlarının doğrudan tayini için karbon/karbon nanofiber çalışma elektrotuna (SPCE/CNF) sahip perde baskılı sensör kullanan ilk elektrokimyasal yöntemi (diferansiyel puls adsorptif sıyırma voltametrisi, DPAdSV) açıklamışlardır. Bu sensörü DPAdSV ile birlikte uygulayarak, iki doğrusal PA konsantrasyonu  $2,0 \times 10^{-9}$  ile  $5,0 \times 10^{-8} \text{ mol L}^{-1}$  ( $r=0,9991$ ) ve  $1,0 \times 10^{-7} - 2,0 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$  ( $r=0,9994$ ) elde edilmiştir. 90 s'lik birikme süresi için, tayin sınırı  $5,4 \times 10^{-10} \text{ mol L}^{-1}$ 'dir. Ayrıca, SPCE/CNF sensörü ve PA tayini için DPAdSV prosedürü alan analizinde potansiyel olarak uygulanabilmiştir. SPCE/CNF yüzeyindeki PA adsorpsiyon süreci, dönüşümlü

voltametri (CV), elektrokimyasal impedans spektroskopisi (EIS) ve teorik çalışmalarla araştırılmıştır. CNF ve PA etkileşiminin teorik çalışmasında, ilk tür 37 halka içeren grafen benzeri kümelerle modellenmiştir. PA'nın tercih edilen oryantasyonunun, simetriye uyarlanmış pertürbasyon teorisi (SAPT) ile hesaplanan yaklaşık  $\sim 68$  kJ / mol bağlama enerjisi ile karbon yüzeyine paralel olduğu bulunmuştur. Gerçek numune analizi için geliştirilen sensörün hem seçiciliği hem de doğruluğu Polonya nehir ve deniz numuneleri kullanılarak da araştırılmıştır.

Sunil Kumar Naik ve arkadaşları (2020), L-lösin bazlı elektrokimyasal sensör, parasetamol (PA) ve folik asit (FA) eşzamanlı analizi için tasarlanmıştır. L- lösin elektropolimerizasyonu, karbon pasta elektrotunun (CPE) yüzeyinde gerçekleştirilmiştir. Biyomoleküllerin elektrokimyasal işlemleri, dönüşümlü voltametri (CV) ve diferansiyel puls voltametri (DPV) ile araştırılmıştır. Poli (L-lösin) ile modifiye edilmiş karbon pasta elektrotu (PLCN-MCPE), duyarlılık ve seçicilik açısından PA ve FA'nın önemli bir şekilde belirlenmesiyle sonuçlanan analit molekülleri ile çok iyi etkileşim göstermiştir. Geliştirilen sensörün yüzeyi ile analitler arasındaki elektrokimyasal reaksiyon mekanizması, tarama hızı, konsantrasyon ve elektrot işleminin etkileri açısından gerçekleştirildiği adsorpsiyon kontrollü olarak bulunmuştur. MCPE'de PA ve FA için elektron transfer sayısı (n) ve heterojen hız sabiti ( $k_0$ ) gibi kinetikler tanımlanmıştır. PA ve FA için düşük tayin sınırı, 0,44 ve 2,4  $\mu\text{M}$  olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca, sensörün numune analizinde kullanılabilirliği de araştırılmıştır.

Chetankumar ve arkadaşları (2021), safran'ın (SAF) ile güçlendirilmiş elektrokimyasal sensör, Parasetamol (PA), Epinefrin (EP), Folik asit (FA) ve Askorbik asit (AA)'nin ayrı ayrı ve eş zamanlı ölçümü için geliştirilmiştir. Modifiye edilmiş elektrot yapımında çıplak karbon pasta elektrot (BCPE) yüzeyinde SAF'ın elektropolimerizasyonu ile gerçekleştirilmiştir. Elektrokimyasal çalışmalar, hazırlanmış elektrotta dönüşümlü voltametri (CV), doğrusal taramalı voltametri (LSV) ve diferansiyel puls voltametri (DPV) teknikleri ile yapılmıştır. Çıplak ve modifiye edilmiş karbon pasta elektrotunun (MCPE) yüzeysel morfolojisi, taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile karakterize edilmiştir. Geliştirilen elektrot, bu biyo-moleküller ile çok iyi etkileşim göstermiştir ve hassasiyet ve seçicilik göstermiştir. Hazırlanan elektrot işleminin hem adsorpsiyon hem de difüzyon kontrollü olduğu belirlenmiştir ve PA ve EP için tayin sınırı (LOD) sırasıyla  $0,47 \times 10^{-6}$  ve  $0,61 \times 10^{-6}$  M elde edilmiştir. Ayrıca,

geliştirilen elektrot PA ve EP için pratik numune analizi için uygulanmıştır ve kabul edilebilir sonuçlar % 96,84 ile % 100,2 arasındadır.

### 3. MATERYAL VE YÖNTEM

#### 3.1. Kullanılan Cihazlar ve Elektrokimyasal Ölçme Sistemi

Elektrokimyasal çalışmalar, Gamry Series 750 ve Reference 600+ Potentiostat/Galvanostat/ZRA (Gamry Instruments, Warminster, USA) cihazları ile gerçekleştirilmiştir. Bu cihazlarda Gamry Framework, Echem Analyst, PHE200 Physical Electrochemistry System ve EIS300 Electrochemical Impedance Spectroscopy System gibi yazılımlar kullanılmıştır. Hücre sistemi olarak; çalışma, referans ve karşıt elektrot bulunduran üç elektrotlu Bioanalytical System (BAS) C3 hücre sistemi kullanılmıştır (Şekil 3.1).

Deneyler için kullanılacak olan çözeltilerin hazırlanmasında tartım işlemlerinin tümü, 0,1 mg duyarlılığında tartım yapan A&D Company (AND) marka GR-200 model elektronik terazi ile gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.2).

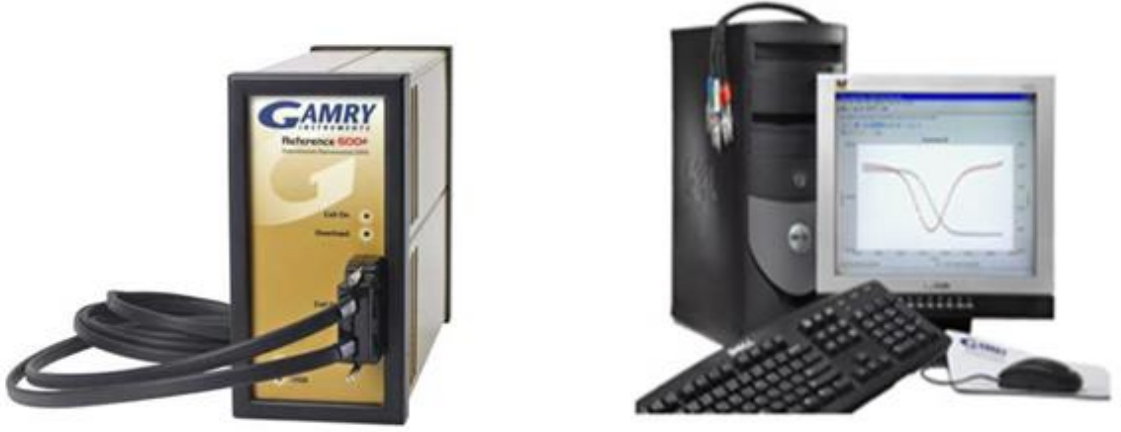
Elektrot yüzeyini temizleme işlemlerinde ve bazı maddelerin tamamen çözülmesini sağlayıp çözeltilerin hazırlanması için Bandelin Sonorex marka ultrasonik banyo kullanılmıştır (Şekil 3.3).

Sulu çözeltiler, Mp Minipure Dest up marka ultra saf su cihazından elde edilen 18,2 M $\Omega$  iletkenliğe sahip ultra saf su ile hazırlanmıştır (Şekil 3.4).

Sulu ortam çalışmalarında, ortamın pH'ını ölçmek ve pH ayarlamaları yapmak için 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 kullanılmıştır (Şekil 3.5).

Hazırlanan çözeltilerin pH ayarlamasını yapma aşamasında karıştırılması için ISOLAB Laborgeräte GmbH marka manyetik karıştırıcı kullanılmıştır (Şekil 3.6).

Yapılan işlemler süresince çalışmada kullanılan cihazların kalibrasyonuna dikkat edilmiştir.



Şekil 3.1. Deneylerde kullanılan elektrokimyasal sistemler ve C3 hücre sistemi



**Şekil 3.2.** 0,1 mg duyarlılıkla tartım yapan A&D Company (AND) marka GR-200 model elektronik terazi



**Şekil 3.3.** Bandelin Sonorex marka ultrasonik banyo



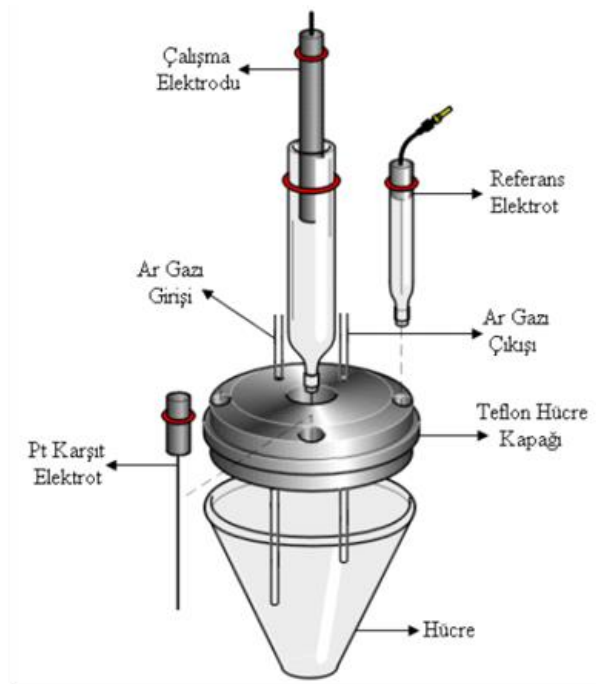
Şekil 3.4. Mp Minipure Dest up marka ultra saf su cihazı



Şekil 3.5. 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



Şekil 3.6. ISOLAB Laborgeräte GmbH marka manyetik karıştırıcı



Şekil 3.7. Üç elektrotlu hücre düzeneği

Şekil 3.7’de görülen üç elektrotlu hücre düzeneği elektrokimyasal çalışmalarda yaygın olarak kullanılan geleneksel bir sistemdir. Bu sistem, küçük bir cam hücre, cam hücre içerisine koyulan bir çözelti ve çözelti içerisine daldırılarak kullanılan çalışma elektrotu, referans elektrot ve karşıt elektrottan oluşur. Sistemde çözelti içerisine daldırılmış bir kapiler hortum bulunur. Bu hortum yardımı ile çalışmadan önce çözelti içerisinden yaklaşık 10 dakika süre ile Argon gazı geçirilmektedir. Çözeltiden Ar gazının geçirilme amacı negatif bölge çalışmalarında (-700/-800 mV civarında) yapılan

voltametrik taramalarda özellikle oksijeni bertaraf etmektir. Ancak yaptığımız çalışmalarımızın tamamı pozitif bölge uygulamaları olduğundan ve oksijen girişimi etkili olmadığından Argon gazı kullanılmamıştır.

Deneylerde kullanılan elektrot çeşitleri ve bu elektrotlara ait özellikler Çizelge 3.1’de belirtilmiştir.

**Çizelge 3.1.** Elektrokimyasal çalışmalarda kullanılan elektrot türleri

Elektrot Çeşidi/Görevi	Elektrot Adı	
Çalışma Elektrotları	Camsı karbon elektrot (GC)	BAS marka MF-2012 GC elektrot
	Kalem grafit elektrot (PGE)	Faber-Castell marka 0,7 2B kalem ucu
Referans Elektrotları	Ag/Ag <sup>+</sup> referans elektrot Susuz ortam referans elektrotu	BAS Model MF-2042 marka Ag/Ag <sup>+</sup> (10 mM AgNO <sub>3</sub> in 100 mM NBU <sub>4</sub> BF <sub>4</sub> ) elektrot
	Ag/AgCl referans elektrot Sulu ortam referans elektrotu	BAS Model MF-2063 marka Ag/AgCl/ 3 M KCl elektrot
Karşıt Elektrot	Karşıt elektrot	BAS Model MW-1032 marka platin tel

Üç elektrotlu sistemde kullanılan referans ve karşıt elektrotlar saf su ve asetonitril ile yıkanmasıyla yeni bir ölçüm için hazır hale getirilir ancak çalışma elektrotu olarak kullanılan GC elektrot için özel bir temizleme mekanizması vardır.

### 3.2. GC Elektrotların Temizlenmesi ve Parlatılması

Elektrokimyasal analizler esnasında çalışma elektrotun yüzeyinin yeteri kadar temiz olmaması durumunda pik akımında azalmalara ve pik potansiyelinde kaymalara neden olmaktadır. Sonuçların doğruluğu ve güvenilirliği açısından voltametrik deneylerde elektrot yüzeyinin temiz olması oldukça önemlidir. Elektrot yüzeyini temizleme işlemiyle elektron transferini engelleyen adsorplanmış maddelerin yüzeyden uzaklaştırılması sağlanır. Elektrotların temizlenmesi için önce 2400, sonra 4000’lik Buehler zımpara kağıdı kullanılmıştır. Daha sonra elektrot saf su ile yıkanır ve alümina tozları ile işleme tâbi tutulur. Zımpara kâğıdının farklı üç bölgesine 1,0 µm, 0,3 µm ve 0,05 µm boyutlarına sahip Alfa Aesar marka süspansiyon halindeki alümina tozları ilave edilir. Alümina tozları üzerinde elektrot saat yönü ve saat yönünün tersi yönde, eşit

sayıda dairesel hareketlerle temizlenmiştir. Alümina tozu ile yapılan her temizleme ve parlatma işleminden sonra elektrot yüzeyi saf su ile yıkanmıştır. Bunun nedeni farklı boyutlardaki toz taneciklerinin birbiri ile karışmasını önlemektir.

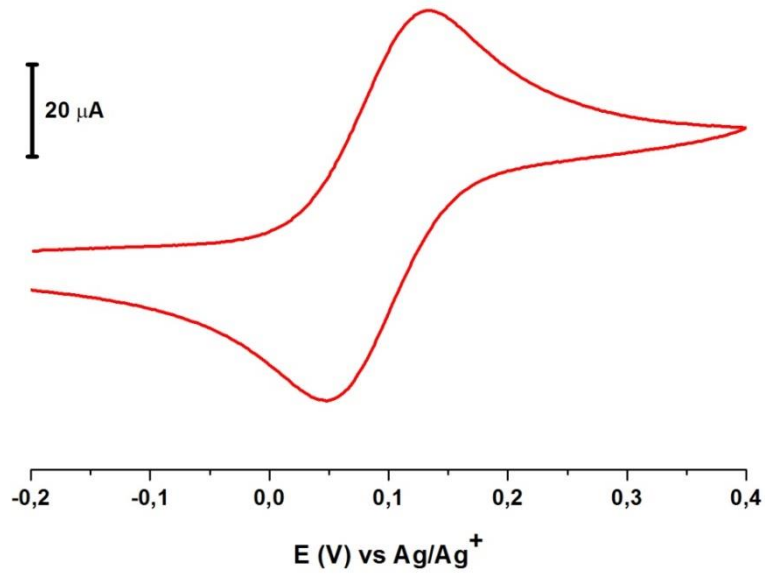
En son 0,05 µm tanecik boyutuna sahip alümina süspansiyonu kullanıldıktan sonra elektrot önce saf suda 10 dakika sonikasyon işlemine tâbi tutulur. Daha sonra da asetonitril ve izopropil alkolün 1:1 oranındaki karışımında tekrar sonikasyon işlemine tâbi tutulur. Bu parlatma ve temizleme işlemleri ile elektrot yüzeyindeki moleküller yüzeyden uzaklaştırılmış olur. Bu işlem sonunda temizlenmiş ve parlatılmış olan elektrot yeni bir modifikasyona hazır hale getirilir.

### 3.3. Çalışmalarda Kullanılan Elektrotların Kalibrasyonu

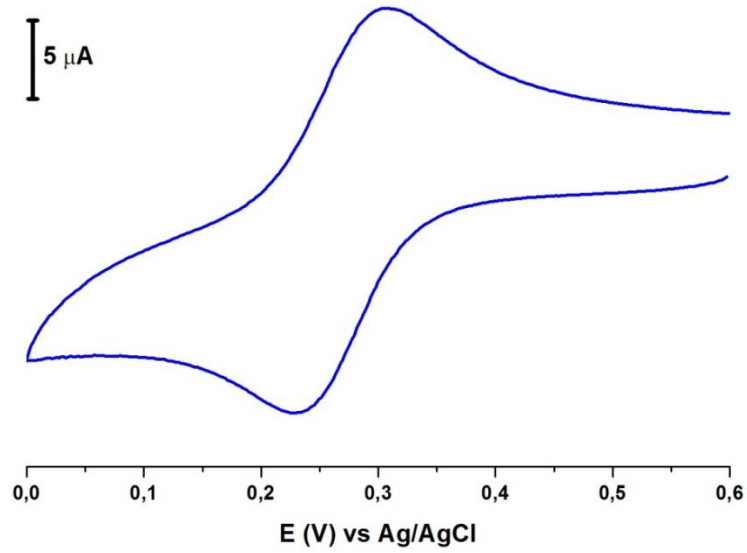
Çalışma elektrotlarının yeterince temizlenip temizlenmediğini kontrol etmek için kalibrasyon işlemi kesinlikle yapılmalıdır. Yapılan bu kalibrasyon işlemi sadece çalışma elektrotunu değil referans ve karşıt elektrotlarının da doğru ölçüm yapıp yapmadığını anlamak için de yapılır.

Elektrotların yüzey kalibrasyonu susuz ortamda asetonitrilde çözülmüş 100 mM  $\text{NBu}_4\text{BF}_4$  destek elektroliti içerisinde hazırlanan 1 mM ferrosen çözeltisi ile yapılan pozitif tarama yapılarak, sulu ortamda ise 0,1 M  $\text{H}_2\text{SO}_4$ 'de hazırlanmış 1 mM HCF (III) çözeltisi ile negatif tarama yapılarak yüzey testleri yapılmıştır.

Ferrosen ve HCF (III) yüzey testleri sırasında temiz elektrot yüzeylerinin sulu ve susuz ortam çözeltileri içerisinde 100 mV/s tarama hızında dönüşümlü voltametri tekniği uygulanarak, elde edilen voltamogramlarından okunan anot ve katot pik potansiyelleri arasındaki fark esas alınmıştır. Bu fark teorikte 59 mV'tan küçük ve 118 mV'tan büyük olmamalıdır. 59 mV değeri Faraday tarafından hesaplanan bir mol elektron transferi için gerekli minimum potansiyel fark değeridir ve Nernst eşitliği ile uyumludur. Teorikte 59 mV olan potansiyel fark değerinin deneysel çalışmalarda ise teorik değerden farklı olarak yaklaşık 65-90 mV aralığında olması beklenir. Kalibrasyon işlemleri, çalışma süresince günlük deneylere başlamadan önce her defasında tekrar edilmiştir. Şekil 3.8 ve Şekil 3.9'da ferrosen ve HCF (III) yüzey testlerine ait voltamogramları verilmiştir. Bu voltamogramlarda ferrosen yüzey testi için  $\Delta E_p$  değeri 83 mV, HCF (III) için ise 76 mV olarak elde edilmiştir.



**Şekil 3.8.** Çıplak GC yüzeyi için ferrosen testi, -0,2/+0,4 V potansiyel aralığında ve  $100 \text{ mVs}^{-1}$  tarama hızında alınan CV voltamogramı



**Şekil 3.9.** Çıplak GC yüzeyi için HCF (III) testi, +0,6/0,0 V potansiyel aralığında ve  $100 \text{ mVs}^{-1}$  tarama hızında alınan CV voltamogramı

### 3.4. Yapılan Çalışmalar İçin Kullanılan Kimyasal Maddeler, Hazırlanan Çözeltiler ve Hazırlanma Şartları

Çalışma süresince kullanılan kimyasal maddeler ve özellikleri Çizelge 3.2’de verilmiştir. Tüm deneyler ve çalışmalar oda koşullarında ( $25\pm 1$  °C) yapılmıştır. Kullanılan çeşitli konsantrasyonlardaki parasetamol çözeltileri standart çözeltilerin kademeli olarak seyreltilmesi ile elde edilmiştir. Susuz ortam çalışmalarında asetonitril içerisinde hazırlanmış 100 mM konsantrasyona sahip  $\text{NBu}_4\text{BF}_4$  destek elektroliti kullanılmıştır.  $\text{NBu}_4\text{BF}_4$  içerisinde hazırlanan çözeltiler mümkün olduğunca küçük hacimlerde (tartım yapılabilecek düzeyde olmak şartı ile) hazırlanmıştır. Çalışma sürecinde kullanılan çözeltiler günlük olarak hazırlanmıştır.

Çizelge 3.2. Kullanılan kimyasal maddelerin listesi ve özellikleri

Kullanılan Kimyasal Madde	Safılık Derecesi	Temin Edildiği Firma
Tetrabutülamonyum Tetrafloroborat	% 99	Aldrich
Ferrosen	% 98	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
Dipotasyum Hidrojen Fosfat	% 98	Park Scientific
Sülfürik Asit	% 95	VWR Chemicals
4-Nitroanilin	$\geq$ % 99	Fluka
Asetaminofen	$\geq$ % 99	Sigma Aldrich

Parasetamol için 1 mM’lık 25 mL çözelti hazırlanırken üç farklı tampon çözelti kullanılmıştır. Bu tamponların hazırlanma işlemleri 3.4.1, 3.4.2 ve 3.4.3’te verilmiştir. Parasetamol çözeltileri çalışmalarda analizlere uygun mümkün olduğunca düşük hacimlerde ve çalışmadan hemen önce hazırlanmıştır.

Çalışmalar süresince kullanılan çözeltiler ve bunları hazırlama prosedürleri Çizelge 3.3’de verilmiştir.

**Çizelge 3.3.** Kullanılan çözeltiler ve hazırlanma şartları

Madde	Konsantrasyon	Çözelti Hacmi (mL)	Alınan Miktar	Çözücü
NBu <sub>4</sub> BF <sub>4</sub>	100 mM	500	16,464 g	CH <sub>3</sub> CN
KCl	100 mM	500	3,727 g	Saf Su
HCl	100 mM	500	4,15 mL	Saf Su
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	100 mM	500	2,72 mL	Saf Su
K <sub>3</sub> Fe(CN) <sub>6</sub>	1 mM	50	0,0165 g	100 mM H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>
K <sub>3</sub> Fe(CN) <sub>6</sub> /K <sub>4</sub> Fe(CN) <sub>6</sub> <sup>†</sup>	1 mM	50	0,0165 g 0,0211 g <sup>†</sup>	100 mM KCl
Ferrosen	1 mM	50	0,0164 g	CH <sub>3</sub> CN/100 mM NBu <sub>4</sub> BF <sub>4</sub>
4-Nitroanilin	1 mM	25	0,0034 g	CH <sub>3</sub> CN/100 mM NBu <sub>4</sub> BF <sub>4</sub>
Asetaminofen	1 mM	25	0,0038 g	BR, PBS, HAc-NaAc

<sup>†</sup> EIS ile yapılan impedans ölçümlerinde kullanılan K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub>/K<sub>4</sub>Fe(CN)<sub>6</sub> için 1:1 oranında karışım kullanılmıştır.

#### 3.4.1. Britton-Robinson (BR) Tampon Çözeltisinin Hazırlanması

BR tampon çözeltisi pH 1,81-11,98 aralığında geniş bir pH çalışma aralığına sahip olduğu için tampon çözelti olarak seçilmiştir. Çalışmamızda tayin yöntemimiz için en uygun destek elektrolit çözeltisini belirlemede BR tampon çözeltisi de kullanılmıştır.

BR tampon çözeltisini hazırlamak için 1 litrelik balon jöje alınır ve içerisine bir miktar saf su koyulduktan sonra 2,69 mL fosforik asit (H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>), 2,29 mL asetik asit (CH<sub>3</sub>COOH) ve 2,472 g borik asit (H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>) ilave edilir. Bir miktar daha saf su ilave edildikten sonra ortamın iyonik şiddetinin sabit tutulması amacıyla 0,1 M KCl eklenir ve saf su ile 1 litreye tamamlanır. Hazırlanan bu tampon çözeltiye 0,02 M, 0,1 M veya

1,0 M'lık NaOH çözeltisinden ilave edilerek istenilen pH değerine ayarlanır (Perrin ve Dempsey, 1974).

### 3.4.2. Asetat (HAc/NaAc) Tamponunun Hazırlanması

Bu tampon çözelti hazırlanırken 500 mL'lik bir balon joje alınır, içerisine bir miktar saf su konulur. 0,1 M'lık asetat tamponu hazırlamak için yoğunluğu 1,05 g/mL olan % 100 saflıkta asetik asitten 2,86 mL alınarak balon jöjeye ilave edilir ve 500 mL'ye saf su ile tamamlanır. Hazırlanan çözeltinin pH ayarı 0,1 M veya 1 M'lık NaOH çözeltisi kullanılarak yapılır. Çalışmada pH'ı 4,76 olan asetat tamponu kullanılmıştır.

Çalışmamızda asetat tamponu kullanarak elde ettiğimiz voltamogramdaki pik akımları, BR ve PBS tamponları kullanılarak elde edilen voltamogramlardaki pik akımlarına göre daha yayvan olduğu için analizlerde tampon olarak denenmiş fakat tercih edilmemiştir.

### 3.4.3. Fosfat ( $H_2PO_4^-/ HPO_4^{2-}$ ) Tamponu Hazırlanması

Fosfat tampon çözeltisi hazırlanırken 500 mL'lik bir balon joje alınır, 6,8045 g potasyum dihidrojen fosfat ( $KH_2PO_4$ ) ve 8,709 g dipotasyum hidrojen fosfat ( $K_2HPO_4$ ) tartılarak balon jöjeye koyulur ve saf su ilave edilerek 500 mL'ye tamamlanır. Bu şekilde hazırlanan tampon çözeltinin pH değeri 6,9-7,1 arasındadır. İstenilen pH ayarı için 0,1 M veya 1 M'lık NaOH kullanılır.

Çalışmamızda parasetamol'ün analizi için belirlenen en ideal tampon çözelti PBS tamponudur ve PGE ile yapılan çalışmalara bu tampon ile devam edilmiştir.

### 3.5. Farmasötik Numune Çözeltilerin Analize Hazırlanması

Çeşitli firmalar tarafından üretilen ve farklı mg dozlarında parasetamol içeren tablet veya kapsül şeklinde farmasötik numuneler kullanılmıştır. Tablet bir porselen havan içerisinde ince toz haline gelene kadar dövülür. Hassas olarak her bir numuneden 3,8 mg olarak tartılır. 3,8 mg olarak tartılmasının nedeni ticari olarak alınan parasetamol maddesinin 1 mM 25 mL'lik çözeltisine tartılan değer 0,0038 g olup numunelerde mg cinsinden hesaplanmıştır. 3,8 mg olarak tartılan numune 25 mL'lik balon joje içerisine koyulur ve PBS tamponu ile 25 mL'ye tamamlanır. Numunenin tamamen çözünmesi

için sonikatörde 10 dakika boyunca tutulur. Numune çözeltileri istenilen konsantrasyona aynı miktarda seyreltilmiştir.

### **3.6. Deneyleerde Kullanılan Elektrokimyasal Teknikler**

#### **3.6.1. Dönüşümlü Voltametri Deneyleeri**

Dönüşümlü voltametri deneyleeri; çalışmada kullanılan elektrotların kalibrasyonunda ve parasetamol'ün kantitatif tayini için modifikasyonda kullanılacak olan 4-NA maddesinin elektrokimyasal davranışlarının belirlenmesinde ve fcn ve HCF (III) redoks probleleriyle yapılan karakterizasyon işlemlerinde kullanılmıştır. Elektrot kalibrasyonları bölüm 3.3'te anlatılmıştır.

Elektrokimyasal davranışların incelenmesi için 100 mM  $\text{NBu}_4\text{BF}_4$  destek elektrolit çözeltisi içerisinde, 25 mL balon jodede hazırlanan 1 mM konsantrasyonda 4-NA çözeltisinin CV tekniği kullanılarak, GC elektrot ve PGE yüzeylerinde farklı potansiyel aralıklarında, 100  $\text{mV s}^{-1}$  tarama hızında, farklı döngü sayılarında ve  $\text{Ag}/\text{Ag}^+$  referans elektrot varlığında dönüşümlü voltamogramları alınmıştır. Böylece maddenin çözelti içerisinde okside olduğu potansiyel aralığı tespit edilmiş ve sistemin tersinir olup olmadığı incelenmiştir.

#### **3.6.2. Diferansiyel Puls Voltametri Deneyleeri**

Diferansiyel puls voltametri deneyleeri; farklı çalışma elektrotları ve farklı tampon çözeltileri kullanılarak belirlenen uygun derişimdeki parasetamol çözeltilerinde,  $\text{Ag}/\text{AgCl}$  referans elektrot varlığında gerçekleştirilmiştir. Diferansiyel puls voltametri kullanılarak elde edilen voltamogramlar kare dalga voltametriden elde edilen voltamogramlar ile kıyaslanarak değerlendirilmesi yapılmıştır.

#### **3.6.3. Kare Dalga Voltametri Deneyleeri**

Kare dalga voltametri deneyleeri; farklı çalışma elektrotları ve farklı tampon çözeltileri kullanılarak belirlenen uygun derişimdeki parasetamol çözeltilerinde,  $\text{Ag}/\text{AgCl}$  referans elektrot varlığında gerçekleştirilmiştir. Kare dalga voltametri ile elde edilen voltamogramlar adsorptif kare dalga voltametriden elde edilen voltamogramlar

ile kıyaslanarak değerlendirilmesi yapılmıştır. Ayrıca, DPV kullanılarak elde edilen voltamogramlar ile de kıyaslandığında parasetamol'ün hangi tekniğe daha duyarlı ve seçici olduğu belirlenmiştir. Belirlenen teknik ile çalışmalara devam edilmiştir.

#### **3.6.4. Elektrokimyasal İmpedans Spektroskopisi Deneyleri**

Elektrokimyasal impedans spektroskopisi (EIS), elektrokimyasal sistemleri bir elektrik devresine benzeterek sisteme ait çeşitli kinetik parametreler hakkında önemli bilgiler elde edilmesini sağlar. EIS tekniği kullanılarak 4-NA ile modifiye edilmiş camı karbon elektrotun yüzey özellikleri incelenmiştir.

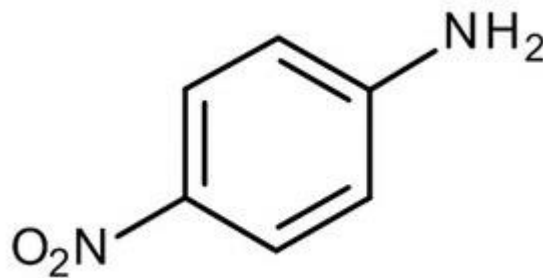
EIS deneylerinde 0,1 M KCl çözeltisi içerisinde hazırlanmış  $K_3Fe(CN)_6/K_4Fe(CN)_6$  karışımı redoks prob kullanılmıştır. 0.01 Hz ile 100.000 Hz frekans aralığında alınmıştır. EIS deneylerinde çıplak camı karbon elektrot yüzeyinde de ölçüm alınmıştır. İmpedans ölçümleri aynı şartlarda gerçekleştirildikten sonra modifiye ve çıplak camı karbon elektrot yüzeylerinden elde edilen ölçüm sonuçları karşılaştırılmıştır. Ölçüm sonuçlarından yararlanılarak Nyquist eğrileri elde edilmiştir ve ölçümlerin Nyquist eğrileri ile elektrotun modifiye olduğu kanıtlanmıştır.

#### 4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

Ağrı kesici ve ateş düşürücü etkiye sahip bir ilaç etken maddesi olan parasetamol'ün tayin edilebilirliğini göstermek için elektrokimyasal sensör elektrotlar geliştirilmiştir. Ticari olarak satın alınan 4-nitroanilin molekülü kullanılarak camsı karbon ve kalem grafit elektrotlar yüzeyine modifiye edilmiştir. 4-nitroanilin'in elektrokimyasal davranışları dönüşümlü voltametri ve elektrokimyasal impedans spektroskopisi teknikleri kullanılarak incelenmiştir. Modifiye yüzeyler oluşturularak elde edilen camsı karbon ve kalem grafit elektrotlar ve modifiye edilmemiş kalem grafit elektrot kullanılarak parasetamol'ün kantitatif analizleri için puls teknikleri kullanılmıştır. Puls tekniklerin yanı sıra sıyırma tekniğide uygulanarak biriktirme süresi belirlenmiştir. Geliştirilen sensör elektrot parasetamol içerikli farmasötik numunelerde analizi yapılmıştır.

##### 4.1. 4-Nitroanilin'in GC Elektrot Yüzeyine Modifikasyonu

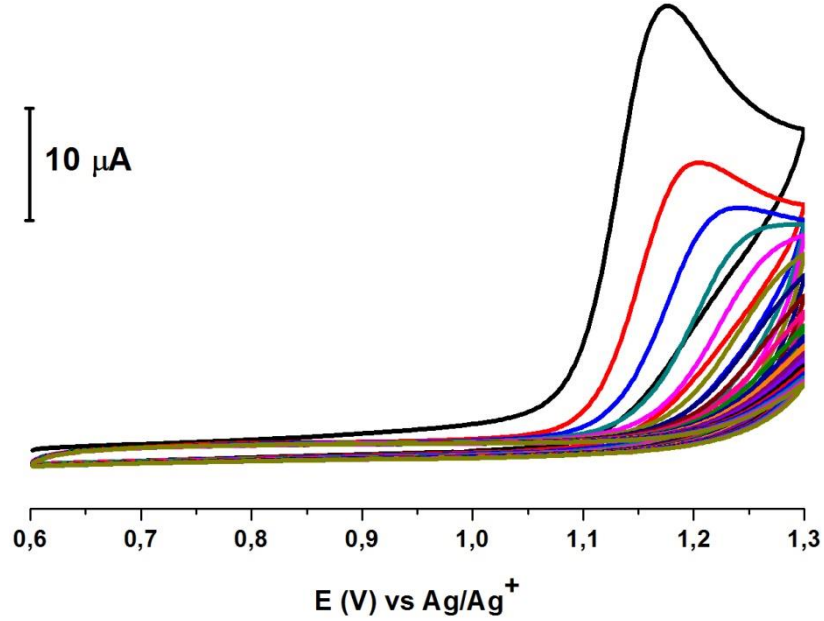
4-Nitroanilin; p-Nitroanilin, 1-Amino-4-nitrobenzen, p-Aminonitrobenzen veya p-Nitrofenilamin isimlerine sahip  $C_6H_6N_2O_2$  formülünde organik bir bileşiktir. 4-Nitroanilin (4-NA), elektron veren bir amino grubunun elektron çeken bir nitro grubuna para pozisyonunda bulunduğu, bir benzen halkasından oluşur. Şekil 4.1'de 4-nitroanilin'in molekül yapısı verilmiştir.



Şekil 4.1. 4-Nitroanilin'in molekül yapısı

4-Nitroanilin'in 100 mM  $NBu_4BF_4$  destek elektrolit çözeltisi içerisinde hazırlanmış 1 mM çözeltisi kullanılarak GC elektrot yüzeyine elektrokimyasal modifikasyonu, +0,6/+1,3 V potansiyel aralığında,  $100 \text{ mV s}^{-1}$  tarama hızında ve 30

döngülü olarak, pozitif tarama yapılarak CV tekniği ile gerçekleştirilmiştir. Elde edilen voltamogram Şekil 4.2’de verilmiştir.



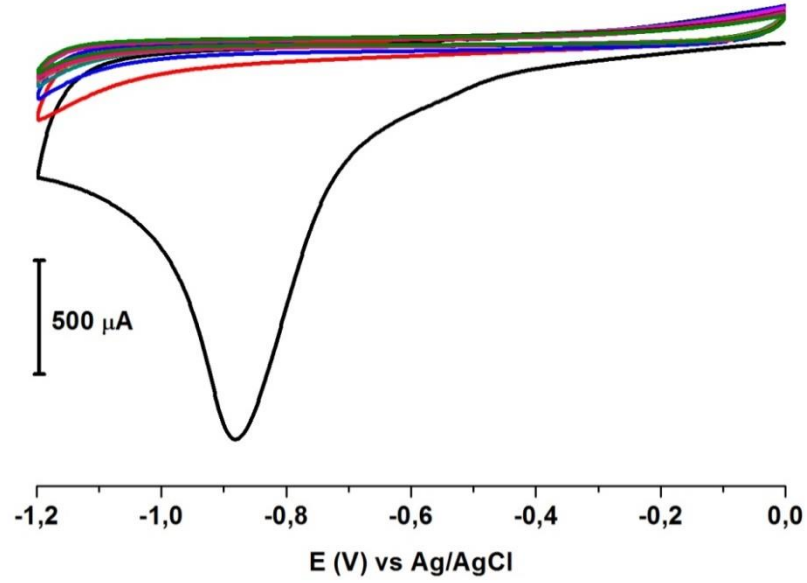
**Şekil 4.2.** 1 mM 4-NA molekülünün 100 mM NBu<sub>4</sub>BF<sub>4</sub> destek elektrolit içerisinde GC elektrot yüzeyine +0,6/+1,3 V potansiyel aralığında, 100 mV s<sup>-1</sup> tarama hızında, 30 döngülü CV voltamogramı

4-NA molekülünde bulunan –NH<sub>2</sub> grubu üzerinde bulunan protonun ayrılması ile modifikasyon gerçekleştirilmiştir. Burada modifikasyonun gerçekleşmesi için amin oksidasyonu metodu kullanılmıştır. Şekil 4.2’de görüldüğü gibi 4-NA molekülü elektrot yüzeyine 30 döngü sonunda net olarak bağlanmıştır. Modifikasyon işlemi, 4-NA molekülünün elektrot yüzeyine daha homojen dağılmış halde bağlanabilmesi ve bu sayede pin hole adı verilen küçük boşlukların kalmaması amacıyla 30 döngülü olarak gerçekleştirilmiştir.

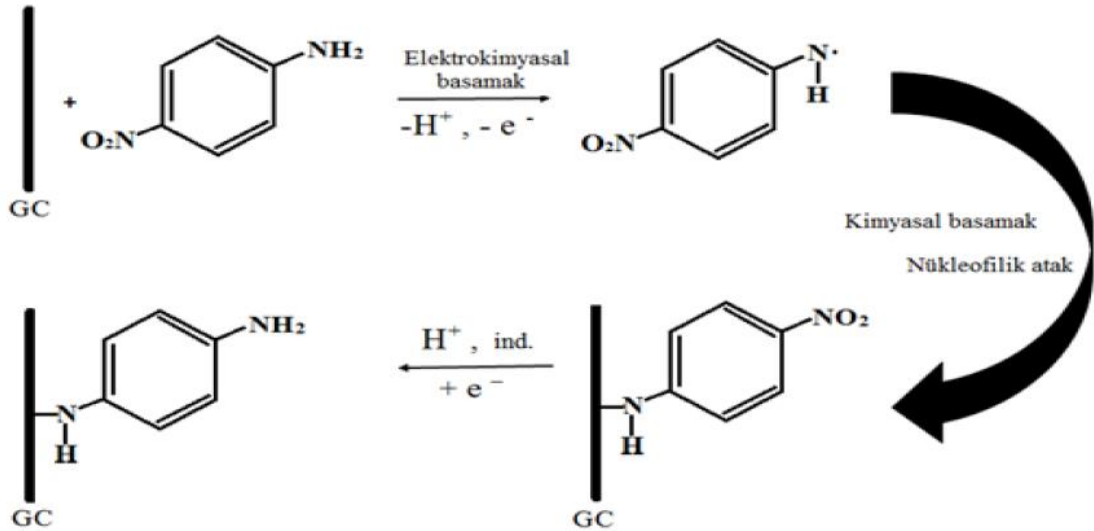
Modifikasyon sonrası GC elektrot yüzeyindeki nitro grubu 100 mM HCl ortamında 0,0/-1,2 V potansiyel aralığında, 100 mV s<sup>-1</sup> tarama hızında 10 döngülü olarak amin grubuna indirgenmiştir (Şekil 4.3).

GC elektrot’un 4-NA modifiye yüzeyi nitrofenil (NP), nitro grubunun amin grubuna indirgenmiş yüzeyi ise aminofenil (AP) olarak adlandırılmıştır.

Şekil 4.2’de verilen modifikasyon ve Şekil 4.3’de verilen indirgenme işlemine ait EC mekanizması Şekil 4.4’de verilmiştir.



**Şekil 4.3.** Nitrofenil modifiye GC elektrot yüzeyinde nitro gruplarının amin gruplarına 100 mM HCl ortamında indirgenmesine ait CV voltamogram, 0,0/-1,2 V potansiyel aralığında, 100 mV s<sup>-1</sup> tarama hızında ve 10 döngülü

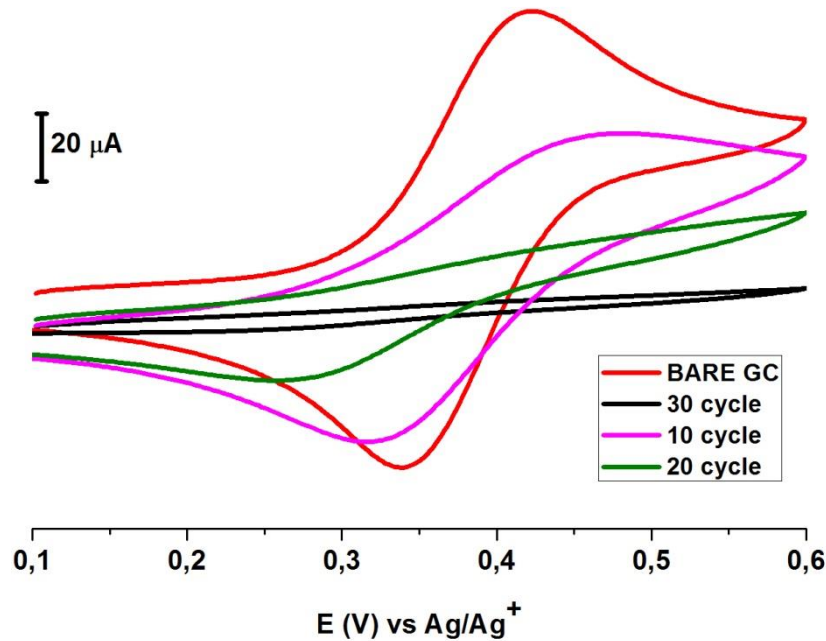


**Şekil 4.4.** 4-Nitroanilin molekülünün GC elektrot yüzeyine bağlanması ve NP-GC elektrot yüzeyindeki nitro grubunun asidik ortamda amin gruplarına indirgenmesi ile oluşan AP-GC elektrot yüzeyinin oluşum mekanizması

## 4.2. Karakterizasyon Çalışmaları

Karakterizasyon çalışmaları, modifikasyonu hedeflenen 4-NA maddesinin elektrot yüzeyine gerçekten modifiye olup olmadığının test edildiği çalışmalardır. Karakterizasyon işlemleri, susuz ortamda ferrosen redoks prob çözeltisi ve sulu ortamda HCF (III) redoks prob çözeltisi CV tekniği ile  $K_3Fe(CN)_6/K_4Fe(CN)_6$  karışımı redoks prob ise EIS tekniği ile gerçekleştirilmiştir.

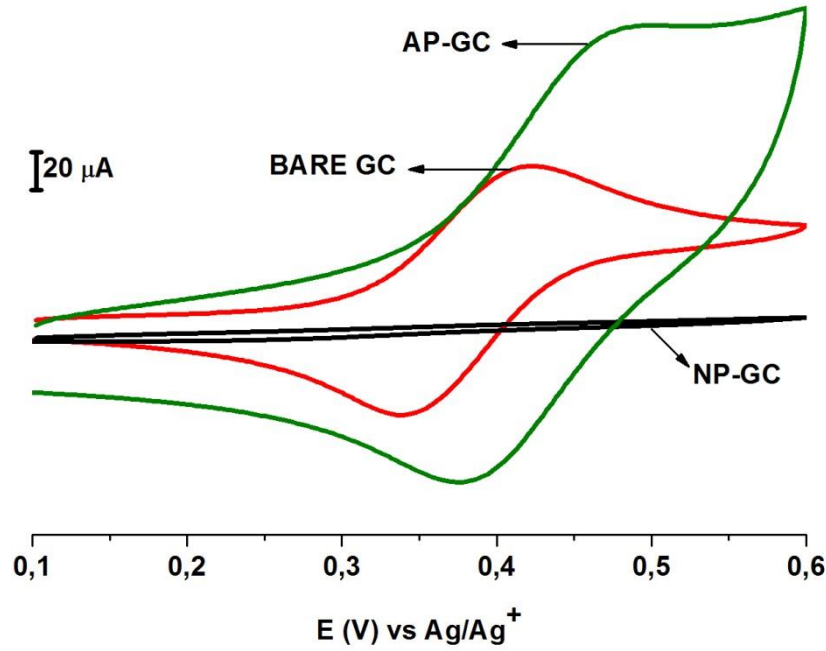
CV tekniği kullanılarak yapılan karakterizasyon çalışmalarında ilk önce susuz ortamda gerçekleştirilmiştir. Susuz ortam olarak kullanılan ferrosen çözeltisi, 1 mM olarak 100 mM  $NBu_4BF_4$  destek elektrolit çözeltisi içerisinde hazırlanmış ve voltamogramlar +0,1/+0,6 V potansiyel aralığında,  $100 \text{ mV s}^{-1}$  tarama hızında tek döngülü olarak alınmıştır.



Şekil 4.5. Nitrofenil modifiye GC elektrot (10, 20, 30 döngü sonrası) ile fcn testi, +0,1/+0,6 V potansiyel aralığında, tarama hızı  $100 \text{ mV s}^{-1}$ , CV voltamogramları

Nitrofenil'in GC elektrot yüzeyine neden 30 döngülü olarak modifiye edildiğini Şekil 4.5'de görülmektedir. 10, 20, 30 döngü sayıları kullanılarak yapılan her bir modifikasyon işlemi sonrası alınan fcn voltamogramlarından, 30 döngülü modifikasyon işlemi sonrasında elektrot yüzeyinin modifiye olduğu görülmektedir.

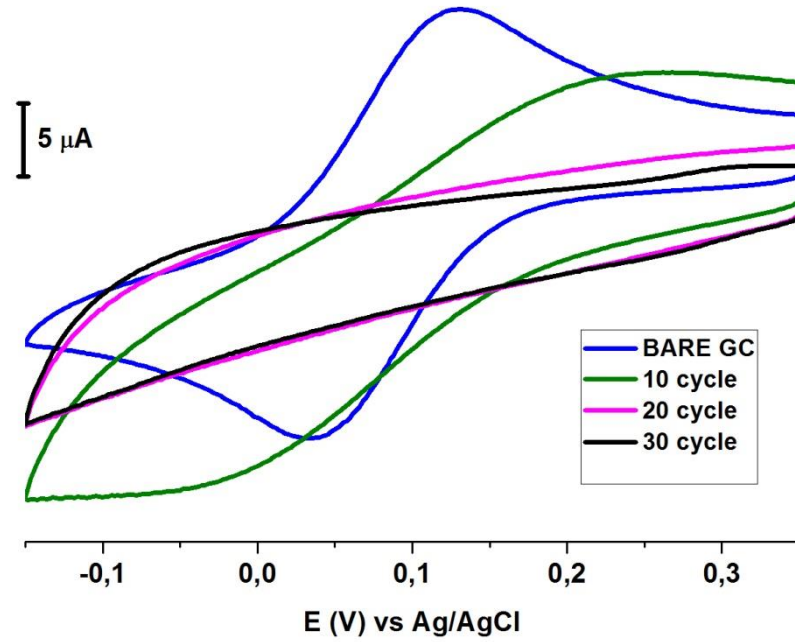
Üst üste çakıştırılmış voltamogramlardan (Şekil 4.6) görüldüğü gibi çıplak GC elektrot yüzeyinde ferrosen çözeltisinde bulunan  $Fe^{2+}$  iyonları önce  $Fe^{3+}$  iyonlarına yükseltgenirken, sonrasında ise  $Fe^{3+}$  iyonları  $Fe^{2+}$  iyonlarına indirgenmektedir. Ancak, 30 döngülü NP modifikasyonu ile tamamen kaplanmış olan GC elektrot yüzeyinde ferrosen molekülünün yükseltgenme veya indirgenmesine ait bir pik görünmemektedir. Pikin görünmemesinin nedeni elektrot yüzeyinin modifiye olduğunu göstermektedir. 4-NA molekülünde bulunan nitro grubunun amin grubuna indirgendiği AP modifikasyonu ile GC elektrot yüzeyinde alınan ferrosen molekülü, çıplak GC elektrot yüzeyindeki ferrosen molekülünden daha aktif yüzey haline geldiği görülmektedir.



**Şekil 4.6.** Çıplak GC, Nitrofenil (NP) modifiye GC, Aminofenil (AP) modifiye GC elektrot yüzeyleri için fcn testlerinin CV voltamogramlarının çakıştırılması, +0,1/+0,6 V potansiyel aralığında, tarama hızı  $100 \text{ mV s}^{-1}$

Ferrosen kullanılarak susuz ortamda yapılan karakterizasyon çalışması sonrasında benzer bir işlem de sulu ortamda HCF(III) kullanılarak yapılmıştır. HCF(III) çözeltisi kullanılarak yapılan yüzey karakterizasyon işlemi, sulu ortamda yapılması ile çözelti içerisinde  $Fe^{3+}$  iyonlarının bulunması ve öncelikle indirgenmenin gerçekleşmesi için negatif yönde tarama yapılması ile ferrosen çözeltisi kullanılarak gerçekleştirilen yüzey karakterizasyon işleminden ayıran özelliklerdir.

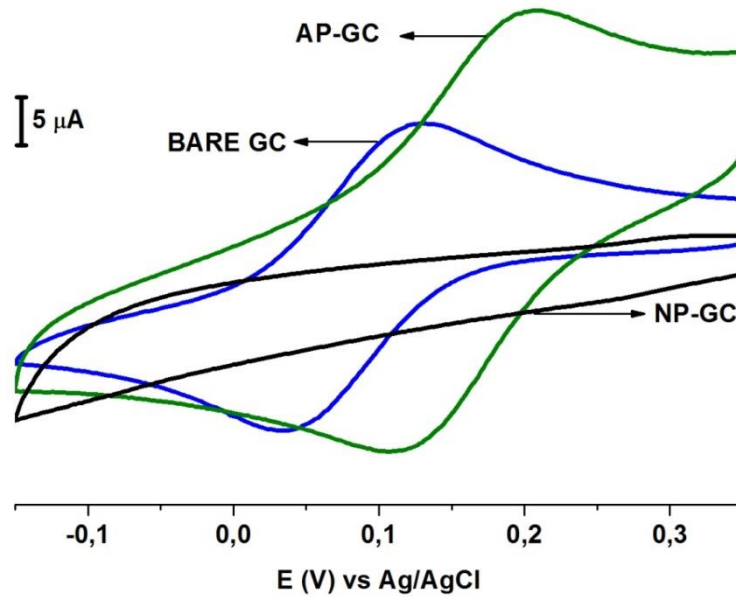
Susuz ortamda yapılan karakterizasyon çalışmasını desteklemek amacıyla sulu ortamda yapılan çalışmada, 1 mM olarak HCF(III) çözeltisi 100 mM H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> çözelti içerisinde hazırlanmış ve voltamogramlar +0,35/-0,15 V potansiyel aralığında, 100 mV s<sup>-1</sup> tarama hızında tek döngülü olarak alınmıştır.



Şekil 4.7. Nitrofenil modifiye GC elektrot (10, 20, 30 döngü sonrası) ile HCF(III) testi, +0,35/-0,15 V potansiyel aralığında, tarama hızı 100 mV s<sup>-1</sup>, CV voltamogramları

HCF(III) çözeltisi ile yapılan NP modifiye GC elektrot yüzey testinde görüldüğü gibi (Şekil 4.7) 30 döngü ile yapılan modifikasyon sonucu elektrot yüzeyi elektron aktarımına izin vermemektedir.

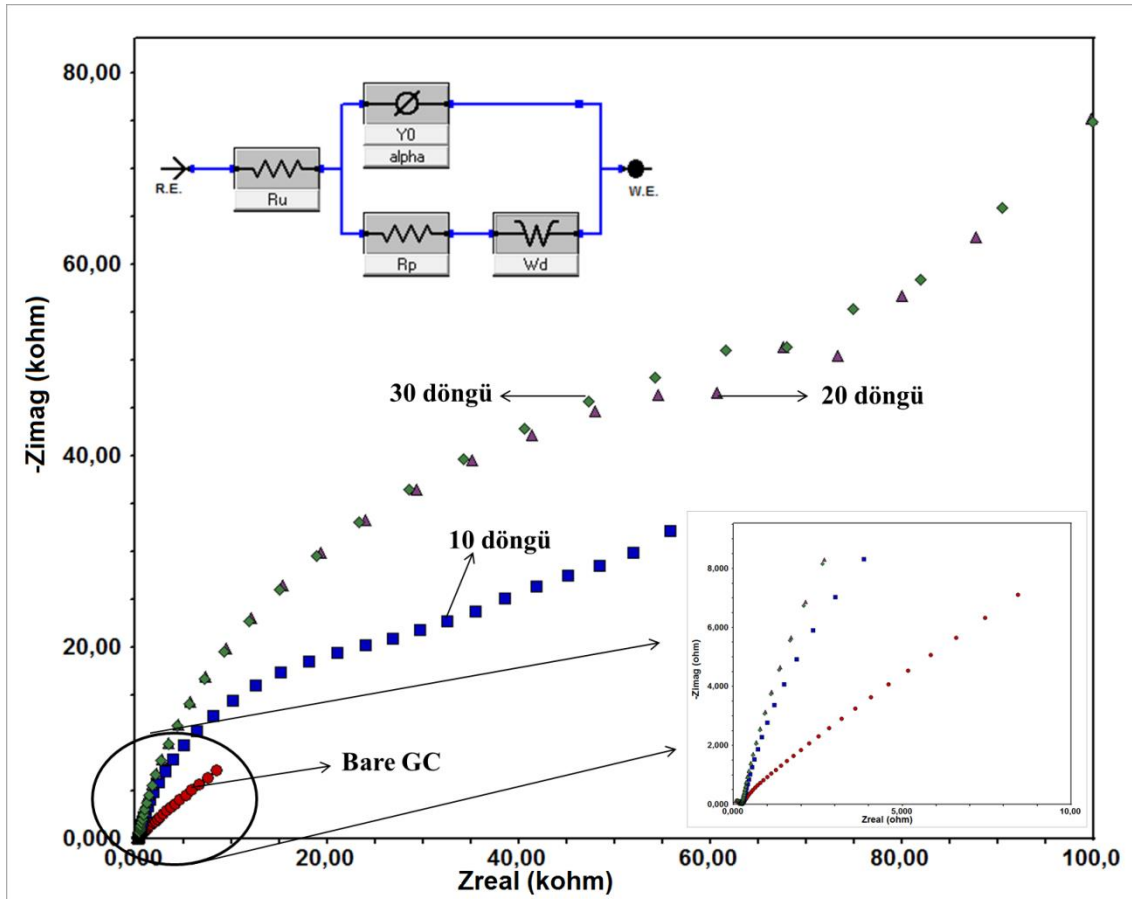
Üst üste çakıştırılmış voltamogramlardan (Şekil 4.8) görüldüğü gibi çıplak GC elektrot yüzeyinde önce indirgenme daha sonra yükseltgenmeye ait pikler görülmektedir. Ancak, NP modifikasyonu ile tamamen kaplanmış olan GC elektrot yüzeyinde HCF(III) molekülünün yükseltgenme veya indirgenmesine ait bir pik görünmemektedir. Pikin görünmemesinin nedeni elektrot yüzeyinin modifiye olduğunu göstermektedir. 4-NA molekülünde bulunan nitro grubunun amin grubuna indirgendiği AP modifikasyonu ile GC elektrot yüzeyinde alınan HCF(III) molekülü, çıplak GC elektrot yüzeyindeki HCF(III) molekülünden daha aktif yüzey haline geldiği görülmektedir.



**Şekil 4.8.** Çıplak GC, Nitrofenil (NP) modifiye GC, Aminofenil (AP) modifiye GC elektrot yüzeyleri için HCF(III) testlerinin CV voltamogramlarının karşılaştırılması, +0,35/-0,15 V potansiyel aralığında, tarama hızı 100 mV s<sup>-1</sup>

CV tekniği kullanılarak elektrokimyasal olarak yapılan yüzey karakterizasyon işlemleri sonrasında yine elektrokimyasal bir teknik olan EIS tekniği kullanılarak yüzey karakterizasyon işlemi yapılmıştır. EIS tekniği ile yüzey karakterizasyon işleminin yapılmasının amacı CV ile yapılan yüzey karakterizasyon işlemleri ile birbirlerini destekleyen sonuçlar verdiğini gözlemlemektir. EIS tekniği ile yapılan işlemlerden elde edilen eğriler Nyquist eğrileri olarak adlandırılır. Bu eğrilere bakılarak yüzeyde bulunan molekülün elektron aktarımına ne derece direnç gösterdiği başka bir ifade ile elektron aktarımına ne derece izin verdiği yorumlanabilir. EIS çalışmaları için, Fe(CN)<sub>6</sub><sup>3-</sup> ve Fe(CN)<sub>6</sub><sup>4-</sup> karışımı olan çözelti 1:1 oranında 1 mM olacak şekilde 100 mM KCl destek elektrolit çözeltisi içerisinde hazırlanmış, 0.01 Hz ile 100.000 Hz frekans aralığında ve yaklaşık 10 mV kadar potansiyel altında impedans ölçümleri yapılmış ve elde edilen Nyquist eğrileri üst üste karşılaştırılmıştır.

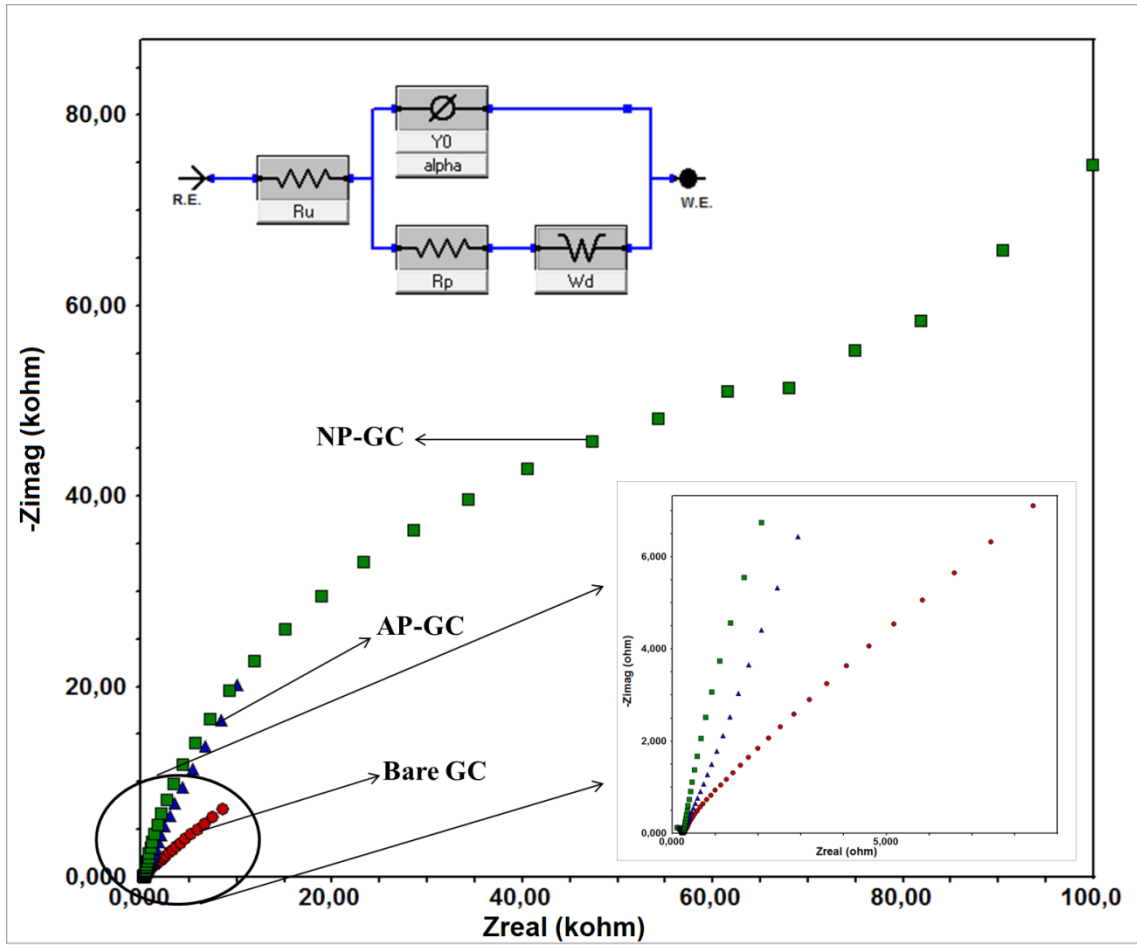
Şekil 4.9'daki Nyquist eğrileri incelendiğinde, 10 döngü ile yapılan modifikasyonla elde edilen elektrot yüzeyinin direncinin daha az olduğu, 30 döngülü modifikasyon sonrası elde edilen elektrot yüzeyinin ise oldukça yüksek bir direnç gösterdiği ve elektron aktarımına izin vermediği görülmektedir.



Şekil 4.9. Nitrofenil modifiye GC elektrot (10, 20, 30 döngü sonrası) ile EIS testi

Şekil 4.10'daki Nyquist eğrileri incelendiğinde nitrofenil modifiye GC elektrot yüzeyi (NP-GC) çıplak GC elektrot yüzeyine göre daha fazla direnç göstererek elektron aktarımına izin vermediği, ancak nitrofenil modifiye GC elektrot yüzeyinin indirgenmesi sonucu elde edilen aminofenil yüzeyinin (AP-GC) aktif hale geldiği yani elektron aktarımına izin verdiği görülmektedir. Nyquist eğrilerindeki yarım dairenin büyüklüğü incelenerek yüzeyin elektron aktarımına izin verip vermediği anlaşılabilir.

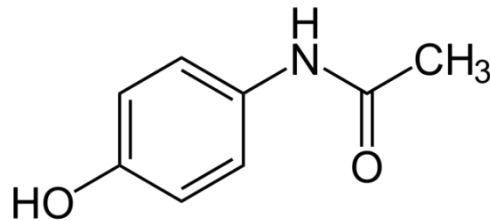
Nyquist eğrileri incelendiğinde (Şekil 4.10), NP modifiye GC ve AP modifiye GC elektrot yüzeylerinde  $f_{cn}$  ve HCF (III) çözeltileri ile yapılan yüzey karakterizasyon çalışmalarından elde edilen voltamogramların sonuçlarını desteklediği görülmektedir.



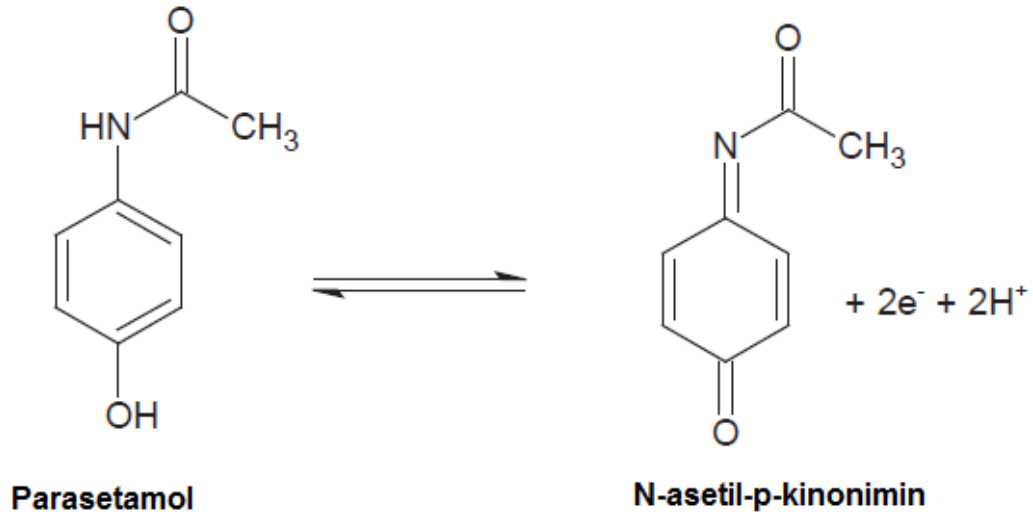
Şekil 4.10. Çıplak GC, Nitrofenil (NP) modifiye GC, Aminofenil (AP) modifiye GC elektrot yüzeyleri için EIS testlerinin karşılaştırılan Nyquist eğrileri

#### 4.3. Parasetamol'ün AP-GC Elektrot Yüzeyinde Analitik Uygulamaları

4-NA molekülünün GC elektrot yüzeyinde elektrokimyasal davranışlarının belirlenmesi için yapılan çalışmalar sonrasında modifiye elektrotun sensör elektrot olarak kullanılması aşamasına geçilmiştir. Burada elde edilen AP-GC elektrotun farklı tamponlarda ve puls teknikleriyle parasetamol'ün (PAR) kantitatif tayin edilebilirliği araştırılmıştır. Şekil 4.11'de parasetamol'ün molekül yapısı ve Şekil 4.12'de parasetamol'ün redoks mekanizması verilmiştir.



Şekil 4.11. Parasetamol'ün molekül yapısı

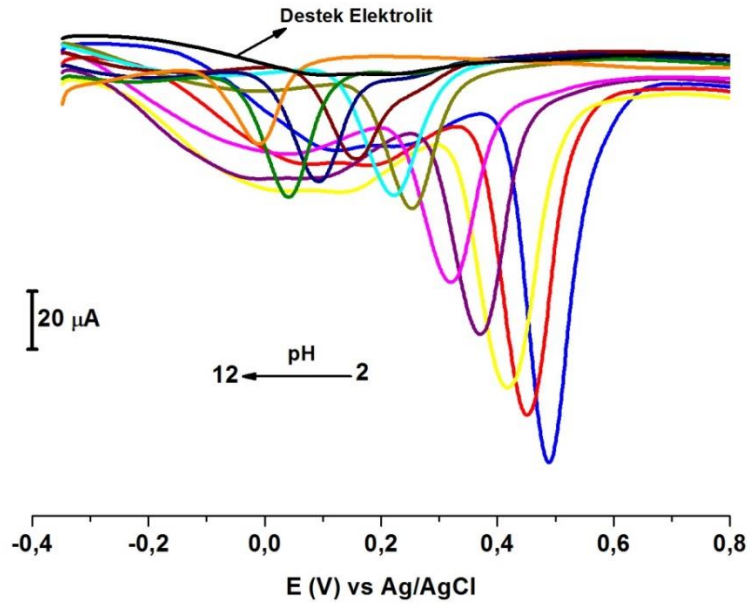


Şekil 4.12. Parasetamol'ün redoks mekanizması

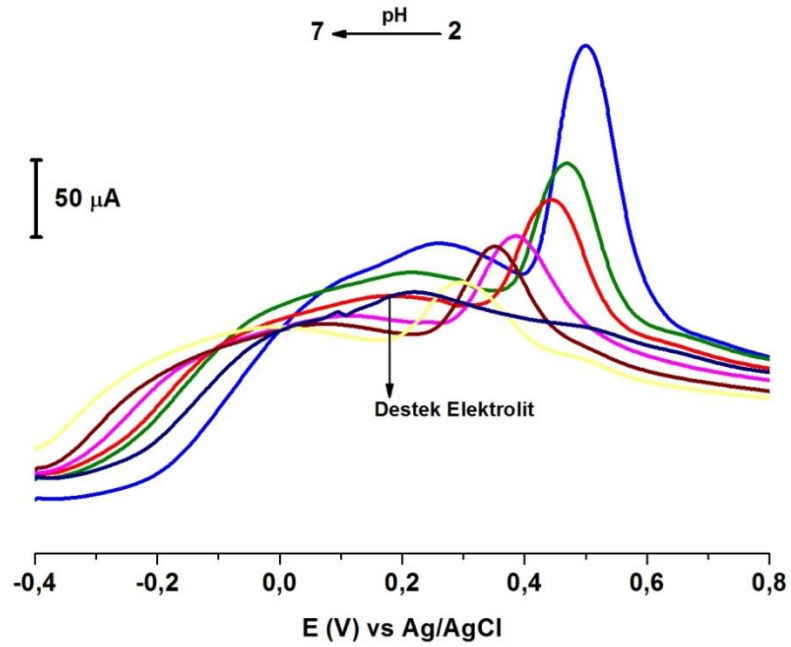
#### 4.3.1. Çalışmada Kullanılacak Destek Elektrolitin ve pH'ın Etkisi

Voltametik bir çalışmada analit bileşiğinin elektrot yüzeyinde gerçekleşen elektrokimyasal davranışının yorumlanmasında kullanılacak destek elektroliti bileşiminin ve pH değerinin seçimi büyük önem taşımaktadır. BR tampon çözeltisi pH 1,81-11,98 aralığında geniş bir pH çalışma aralığına sahip olması nedeniyle elektrokimyasal çalışmalarda çok tercih edilir. Fosfat ve asetat tamponları da doğru çalışma aralıkları seçilmesi şartıyla sıklıkla kullanılırlar.

Destek elektrolit olarak kullanılacak tamponu belirlemede ilk önce BR tamponunda pH belirleme yapılmıştır. AP modifiye GC elektrot yüzeyinde, farklı pH değerlerinde BR tamponunda hazırlanmış 1 mM PAR çözeltilerinin, pH 2,00-12,00 aralığında DPV tekniği ile pH 2,00-7,00 aralığında SWV tekniği kullanılarak elde edilen voltamogramları Şekil 4.13 ve Şekil 4.14'de verilmiştir.



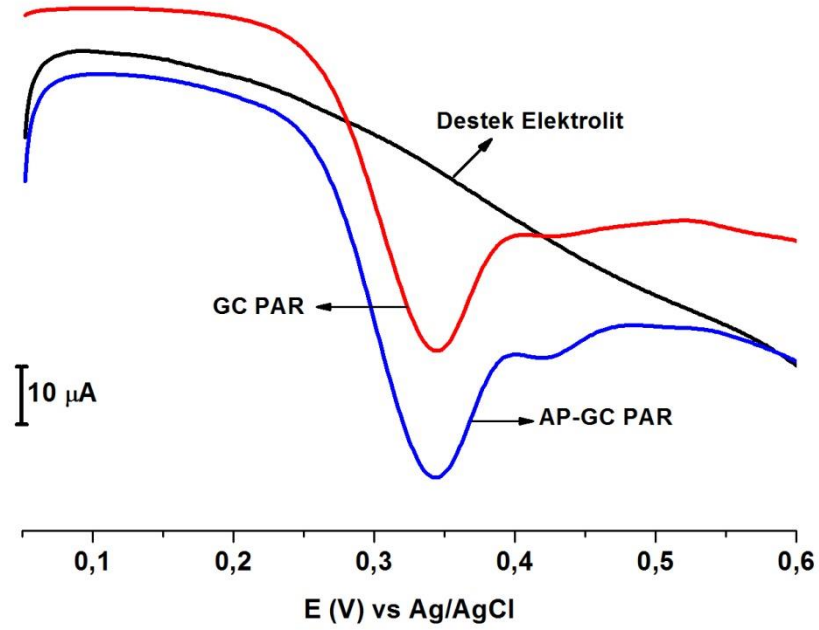
Şekil 4.13. BR tamponunda farklı pH'larda (pH 2,00-12,00) 1 mM PAR çözeltilerinin, AP-GC elektrot yüzeyinde, -0,4/+0,8 V potansiyel aralığında elde edilen DPV voltamogramları



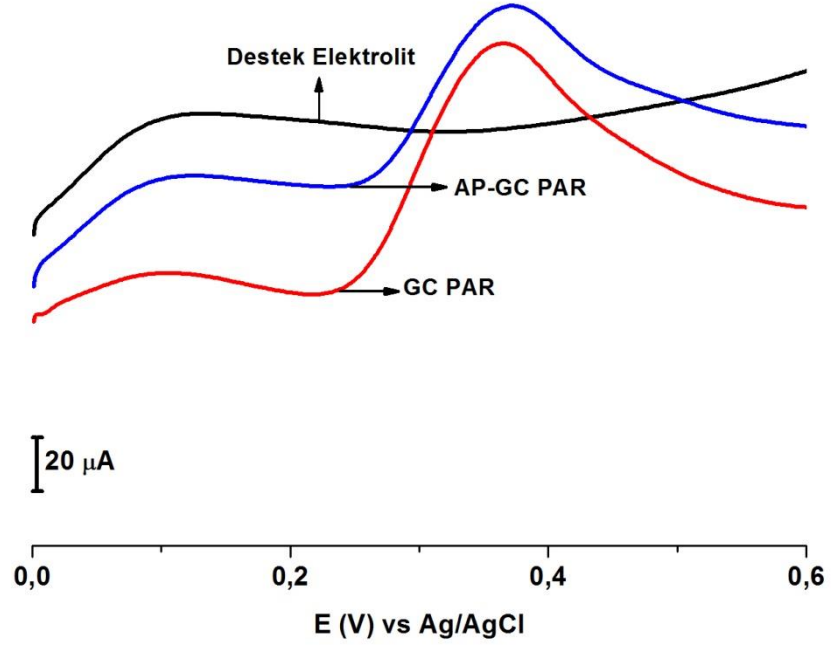
Şekil 4.14. BR tamponunda farklı pH'larda (pH 2,00-7,00) 1 mM PAR çözeltilerinin, AP-GC elektrot yüzeyinde, -0,4/+0,8 V potansiyel aralığında elde edilen SWV voltamogramları

BR tamponunda optimum pH belirlemek için elde edilen DPV ve SWV voltamogramlarına (Şekil 4.13 ve Şekil 4.14) bakıldığında en yüksek pik akımının pH'nın 2 olduğu değerde olduğu görülmektedir.

Farklı tamponlarda ve farklı pH değerlerinde AP modifiye GC elektrot yüzeyinde ve çıplak GC elektrot yüzeyinde, DPV ve SWV teknikleri kullanılarak, 1 mM parasetamol'ün voltamogramları alınmış elde edilen voltamogramlar karşılaştırılmıştır. Voltamogramlara bakıldığında AP modifiye GC elektrot yüzeyindeki parasetamol'ün pik akımı, çıplak GC elektrot yüzeyindeki parasetamol'ün pik akımından daha yüksek olduğu görülmüştür.

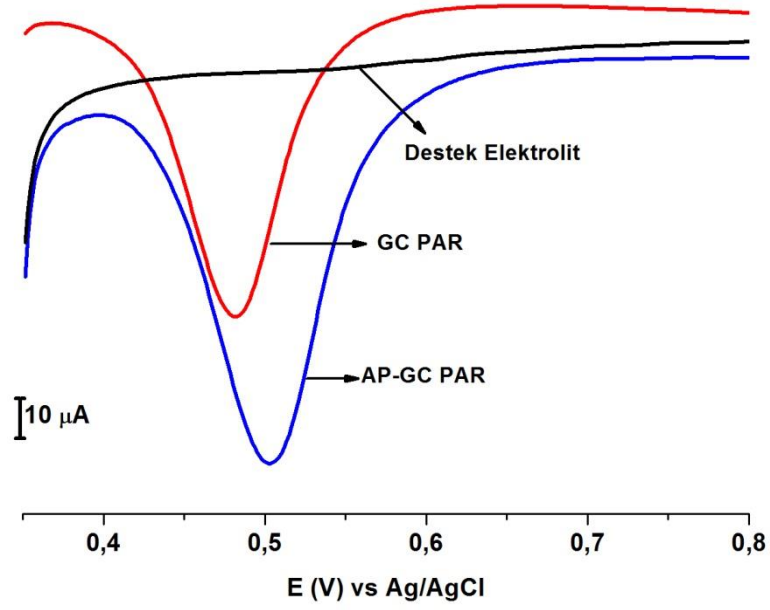


**Şekil 4.15.** Asetat tamponu (pH=4,76) içerisinde hazırlanan 1 mM PAR çözeltisinin AP-GC elektrot yüzeyinde ve çıplak GC elektrot yüzeyinde, +0,05/+0,6 V potansiyel aralığında alınan DPV voltamogramları

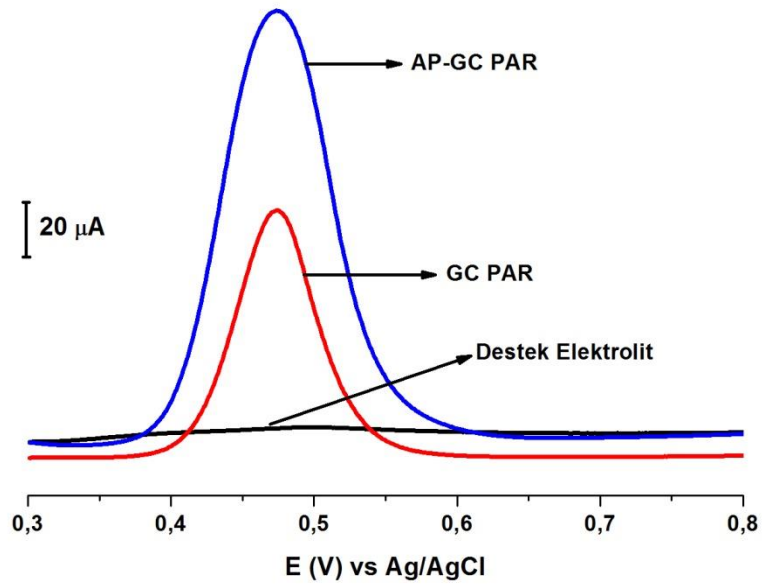


**Şekil 4.16.** Asetat tamponu (pH=4,76) içerisinde hazırlanan 1 mM PAR çözeltisinin, AP-GC elektrot yüzeyinde ve çıplak GC elektrot yüzeyinde, 0,0/+0,6 V potansiyel aralığında alınan SWV voltamogramları

Asetat tamponu pH=4,76 içerisinde hazırlanan 1 mM PAR çözeltisinin, AP modifiye GC elektrot yüzeyinde ve çıplak GC elektrot yüzeyinde DPV ve SWV voltamogramları alınmış ve voltamogramlar karşılaştırılmıştır. Şekil 4.15 ve Şekil 4.16'da verilen voltamogramlarda pik akımları diğer tamponlarda bulunan pik akımlarına göre daha yayvan olduğu için çalışmalarda asetat tamponu ile devam edilmemiştir.

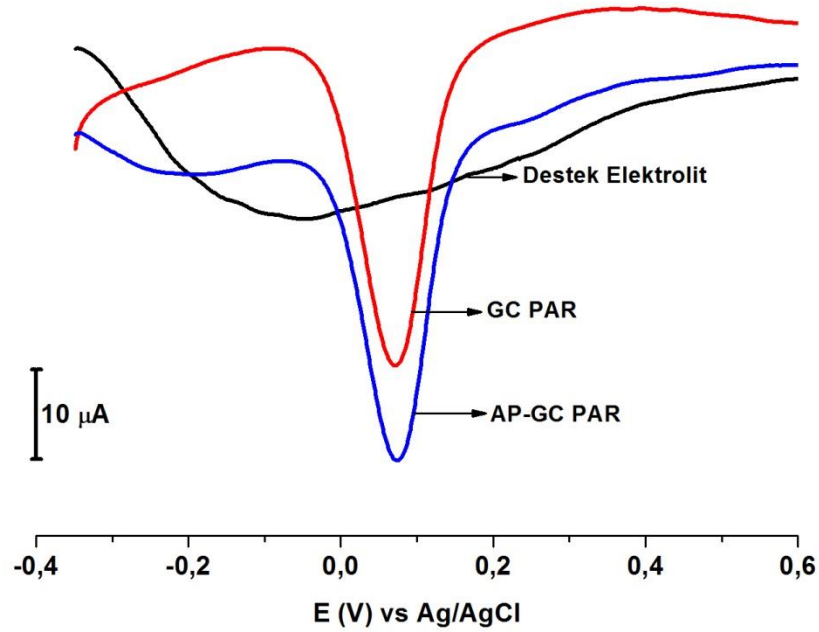


Şekil 4.17. BR tamponu (pH=2,00) içerisinde hazırlanan 1 mM PAR çözeltisinin, AP-GC elektrot yüzeyinde ve çıplak GC elektrot yüzeyinde, +0,35/+0,8 V potansiyel aralığında alınan DPV voltamogramları

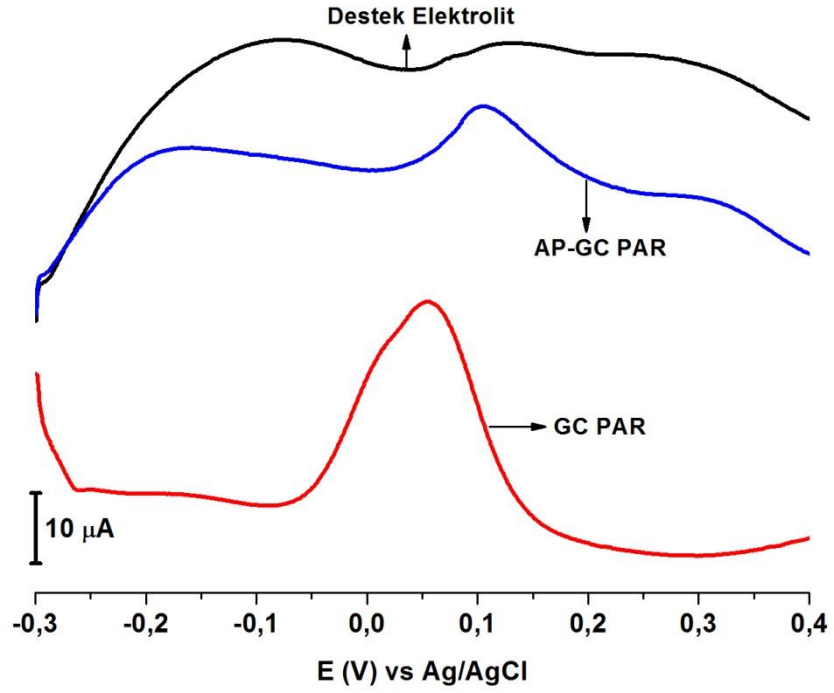


Şekil 4.18. BR tamponu (pH=2,00) içerisinde hazırlanan 1 mM PAR çözeltisinin, AP-GC elektrot yüzeyinde ve çıplak GC elektrot yüzeyinde, +0,3/+0,8 V potansiyel aralığında alınan SWV voltamogramları

pH=2,00 BR tamponu içerisinde hazırlanan 1 mM PAR çözeltisinin, AP modifiye GC elektrot yüzeyinde ve çıplak GC elektrot yüzeyinde DPV ve SWV voltamogramları alınmış ve voltamogramlar karşılaştırılmıştır. Şekil 4.17 ve Şekil 4.18'e göre DPV ve SWV teknikleri ile elde edilen voltamogramlara bakıldığında SWV tekniğinde elde edilen pik akımı DPV tekniğinden elde edilen pik akımına göre oldukça yüksektir. Voltamogramlarda görülen pik parasetamol maddesinin AP modifiye sensör elektrot yüzeyine duyarlı olduğunu göstermektedir.

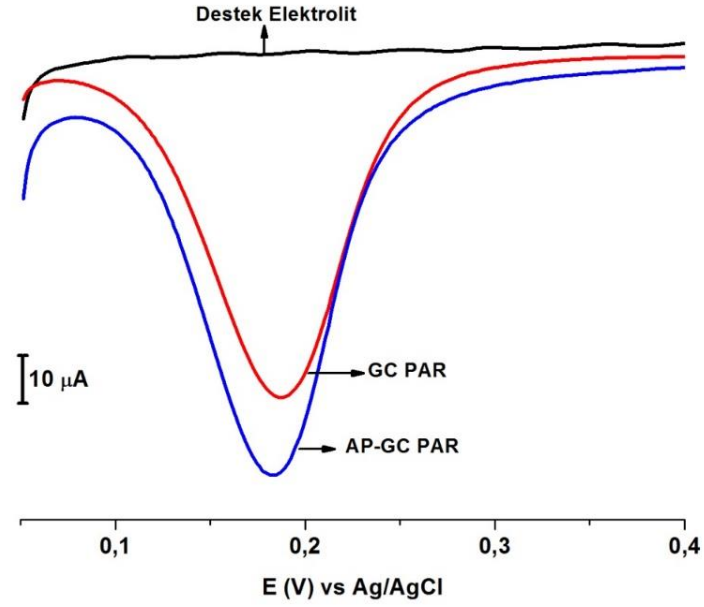


Şekil 4.19. BR tamponu (pH=10,00) içerisinde hazırlanan 1 mM PAR çözeltisinin, AP-GC elektrot yüzeyinde ve çıplak GC elektrot yüzeyinde, -0,4/+0,6 V potansiyel aralığında alınan DPV voltamogramları

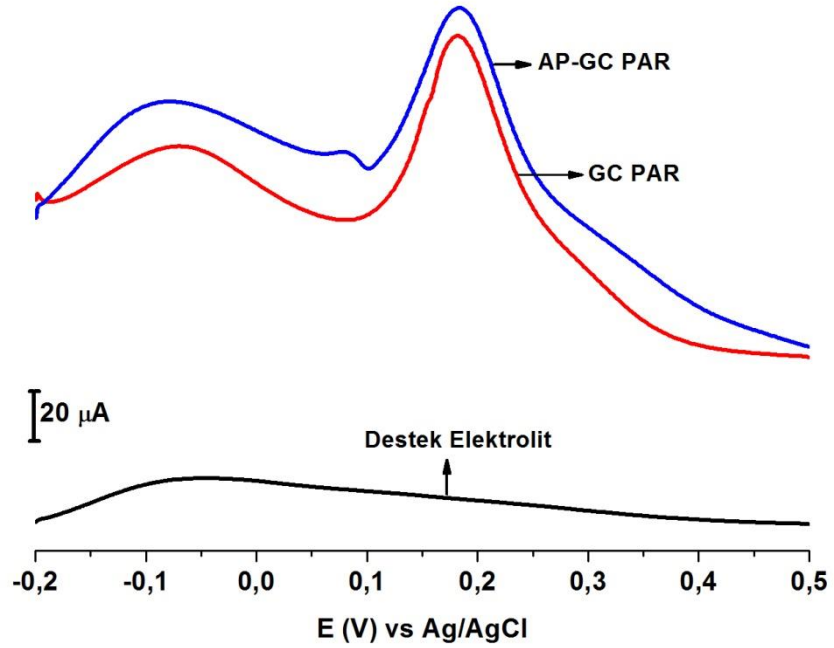


**Şekil 4.20.** BR tamponu (pH=10,00) içerisinde hazırlanan 1 mM PAR çözeltisinin, AP-GC elektrot yüzeyinde ve çıplak GC elektrot yüzeyinde, -0,3/+0,4 V potansiyel aralığında alınan SWV voltamogramları

BR tamponu (pH=10,00) içerisinde hazırlanan 1 mM PAR çözeltisinin, AP modifiye GC elektrot yüzeyinde ve çıplak GC elektrot yüzeyinde DPV ve SWV voltamogramları alınmış ve voltamogramlar karşılaştırılmıştır. Şekil 4.19 ve Şekil 4.20’de verilen voltamogramlarda görülen pik parasetamol maddesinin AP modifiye sensör elektrot yüzeyine duyarlı olduğunu göstermektedir.



**Şekil 4.21.** 0,1 M PBS (pH=7,20) tamponu içerisinde hazırlanan 1 mM PAR çözeltisinin, AP-GC elektrot yüzeyinde ve çıplak GC elektrot yüzeyinde, +0,05/+0,4 V potansiyel aralığında alınan DPV voltamogramları

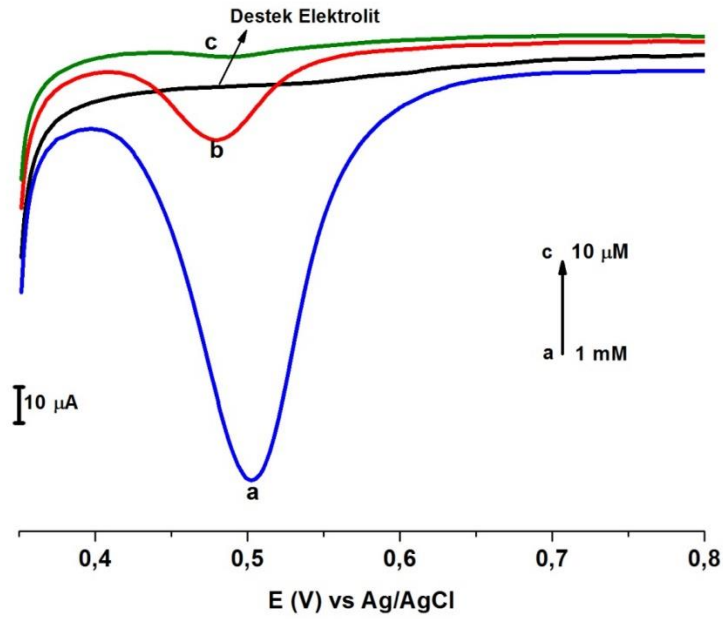


**Şekil 4.22.** 0,1 M PBS (pH=7,20) tamponu içerisinde hazırlanan 1 mM PAR çözeltisinin, AP-GC elektrot yüzeyinde ve çıplak GC elektrot yüzeyinde, -0,2/+0,5 V potansiyel aralığında alınan SWV voltamogramları

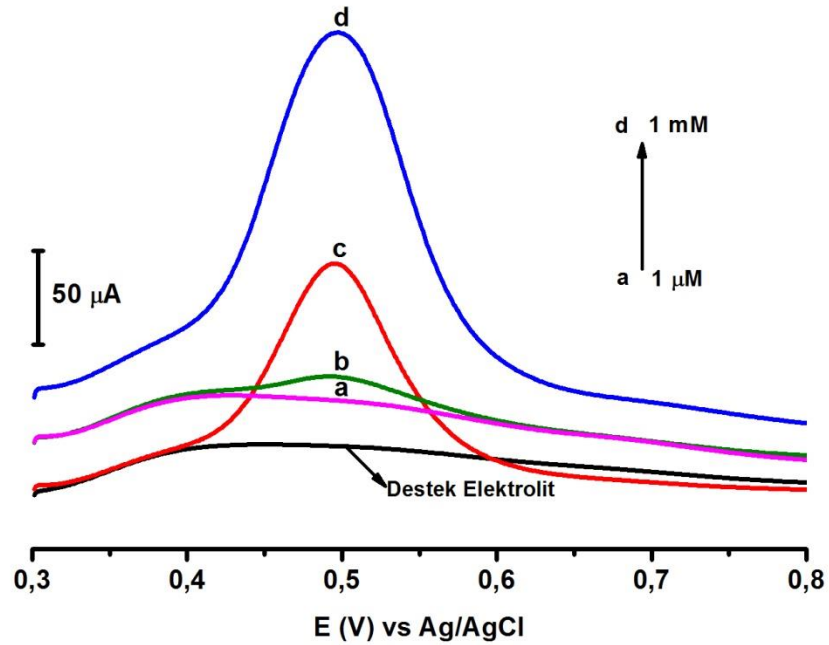
pH=7,20 PBS tamponu içerisinde hazırlanan 1 mM PAR çözeltisinin, AP modifiye GC elektrot yüzeyinde ve çıplak GC elektrot yüzeyinde DPV ve SWV voltamogramları alınmış ve voltamogramlar karşılaştırılmıştır. Şekil 4.21 ve Şekil 4.22'e göre DPV ve SWV teknikleri ile elde edilen voltamogramlara bakıldığında SWV tekniğinde elde edilen pik akımı DPV tekniğinden elde edilen pik akımına göre yüksektir. Voltamogramlarda görülen pik parasetamol maddesinin AP modifiye sensör elektrot yüzeyine duyarlı olduğunu göstermektedir.

#### **4.3.2. Parasetamol'ün Konsantrasyon Çalışmaları**

BR tamponunda optimum pH'ı belirlemek için DPV ve SWV teknikleriyle yapılan pH belirleme çalışması 4.3.1'de anlatılmıştır. Şekil 4.13 ve Şekil 4.14'de DPV ve SWV voltamogramlara bakıldığında en yüksek pik akımı değerinin pH 2 değerinde elde edildiği görülmektedir. PAR molekülü için BR tamponu pH 2'de birbirinden seyreltilerek hazırlanan farklı konsantrasyonlardaki çözeltileri DPV ve SWV teknikleri kullanılarak çalışmalar yapılmıştır (Şekil 4.23 ve Şekil 4.24). DPV tekniği ile +0,35/+0,8 V potansiyel aralığında, AP modifiye GC elektrot yüzeyinde PAR çözeltileri 10  $\mu$ M konsantrasyona kadar tayin edilebilmiştir. SWV tekniğinde ise +0,3/+0,8 V potansiyel aralığında, AP modifiye GC elektrot yüzeyinde PAR çözeltileri 1  $\mu$ M konsantrasyona kadar tayin edilebilmiş 1  $\mu$ M konsantrasyon seviyesinde anlamlı ve okunabilecek şekilde parasetamol'e ait pik gözlenmemiştir.



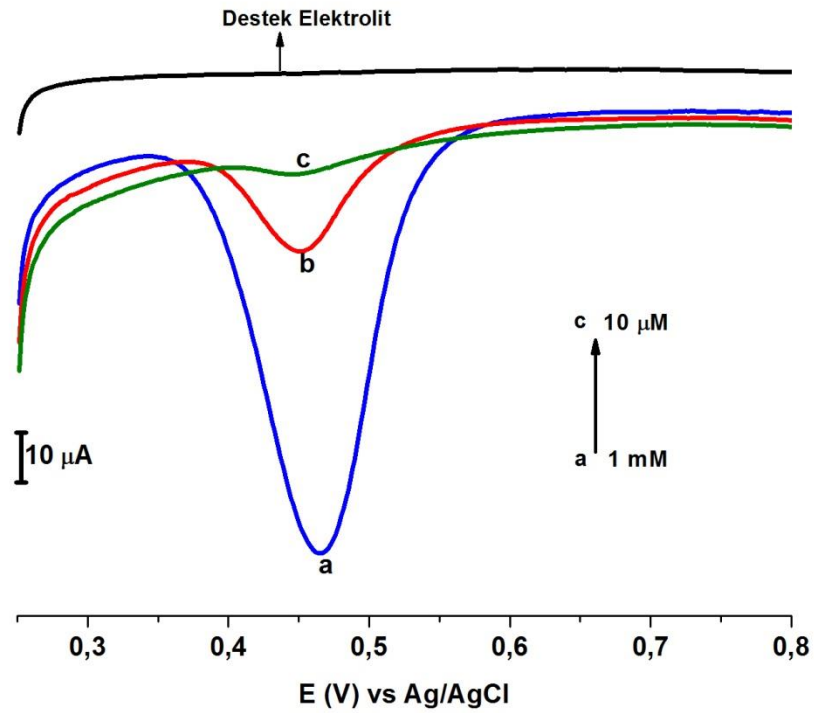
**Şekil 4.23.** BR tamponu (pH=2,00) içerisinde farklı konsantrasyonlarda hazırlanan PAR çözeltilerinin, AP-GC elektrot yüzeyinde, +0,35/+0,8 V potansiyel aralığında alınan DPV voltamogramları  
(a)  $1 \times 10^{-3}$  M, (b)  $1 \times 10^{-4}$  M, (c)  $1 \times 10^{-5}$  M



**Şekil 4.24.** BR tamponu (pH=2,00) içerisinde farklı konsantrasyonlarda hazırlanan PAR çözeltilerinin, AP-GC elektrot yüzeyinde, +0,3/+0,8 V potansiyel aralığında alınan SWV voltamogramları  
(a)  $1 \times 10^{-6}$  M, (b)  $1 \times 10^{-5}$  M, (c)  $1 \times 10^{-4}$  M, (d)  $1 \times 10^{-3}$  M

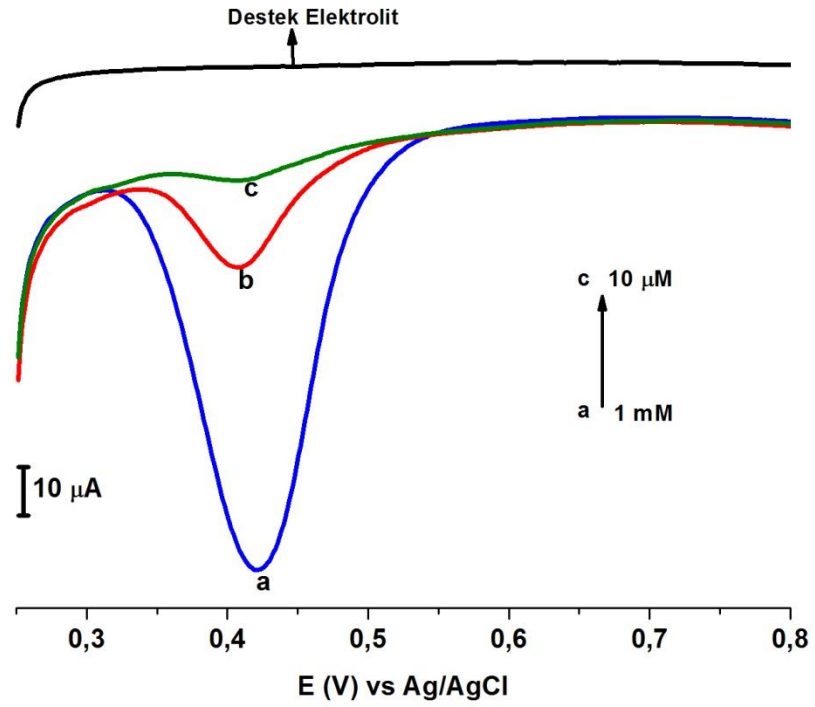
Şekil 4.23 ve Şekil 4.24 incelendiğinde SWV ile alınan voltamogramın DPV ile alınan voltamograma göre pik akımının çok yüksek olması ve pik şeklinin daha yayvan olması nedeniyle çalışmalara DPV tekniği ile devam edilmesine karar verilmiştir.

BR tamponunda pH 3, pH 4, pH 5, pH 6, pH 7, pH 8, pH 9, pH 10 değerlerinde ve PBS tamponu pH 7,20 ile birbirinden seyreltilerek hazırlanan farklı konsantrasyonlardaki PAR çözeltilerinin, AP modifiye GC elektrot yüzeyinde DPV tekniği ile tayin edilebilirliği incelenmiştir.



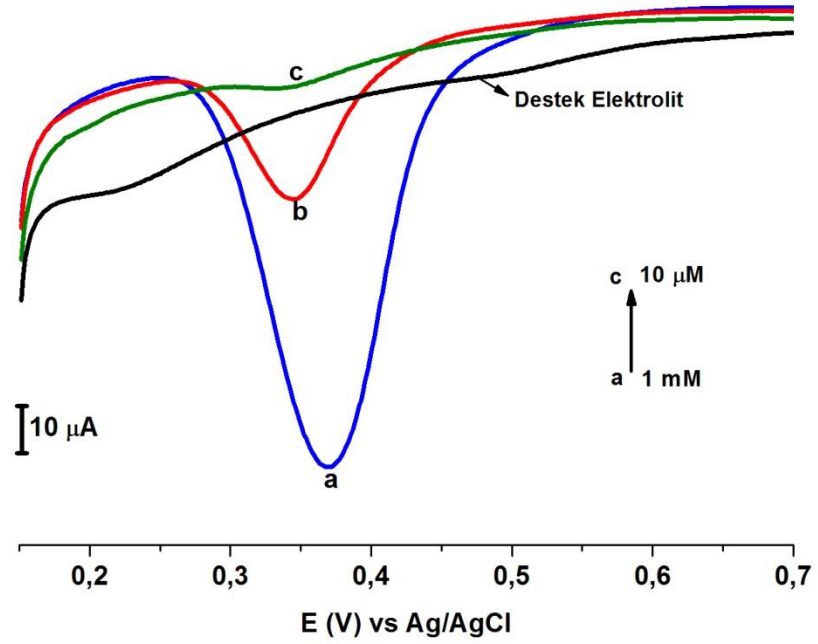
**Şekil 4.25.** BR tamponu (pH=3,00) içerisinde farklı konsantrasyonlarda hazırlanan PAR çözeltilerinin, AP-GC elektrot yüzeyinde, +0,25/+0,8 V potansiyel aralığında alınan DPV voltamogramları (a)  $1 \times 10^{-3}$  M, (b)  $1 \times 10^{-4}$  M, (c)  $1 \times 10^{-5}$  M

pH=3,00 BR tampon çözeltisi kullanılarak 1 mM ile 10  $\mu$ M aralığında birbirinden seyreltilerek hazırlanan PAR çözeltilerinin, AP modifiye GC elektrot yüzeyinde DPV voltamogramları alınmıştır. 10  $\mu$ M PAR konsantrasyon seviyesine kadar tayin edilebilmiştir (Şekil 4.25).



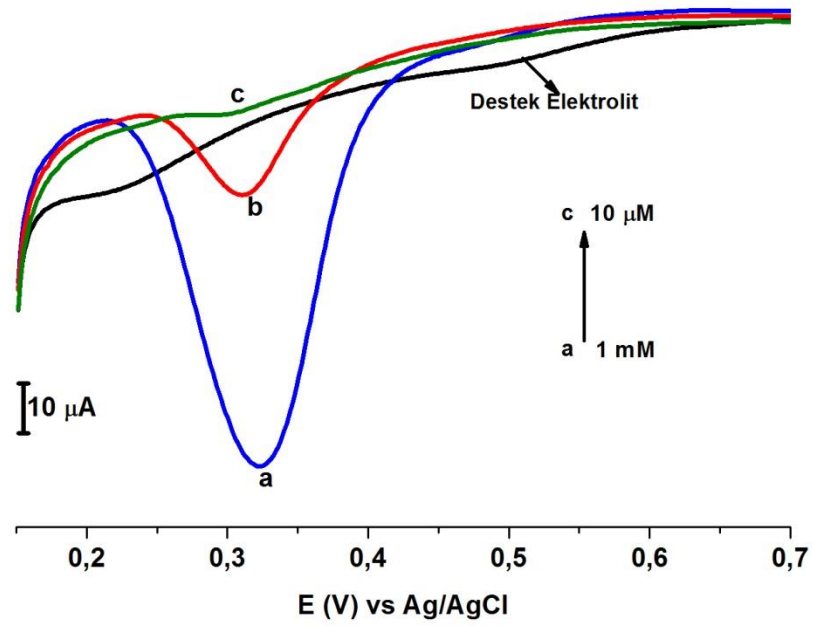
**Şekil 4.26.** BR tamponu (pH=4,00) içerisinde farklı konsantrasyonlarda hazırlanan PAR çözeltilerinin, AP-GC elektrot yüzeyinde, +0,25/+0,8 V potansiyel aralığında alınan DPV voltamogramları  
(a)  $1 \times 10^{-3}$  M, (b)  $1 \times 10^{-4}$  M, (c)  $1 \times 10^{-5}$  M

BR tamponu (pH=4,00) içerisinde 1 mM ile 10  $\mu$ M arasında hazırlanan PAR çözeltilerinin, AP-GC elektrot yüzeyinde DPV voltamogramları alınmıştır. Şekil 4.26'da 10  $\mu$ M PAR konsantrasyon seviyesine kadar tayin edilebilirliği gösterilmiştir.



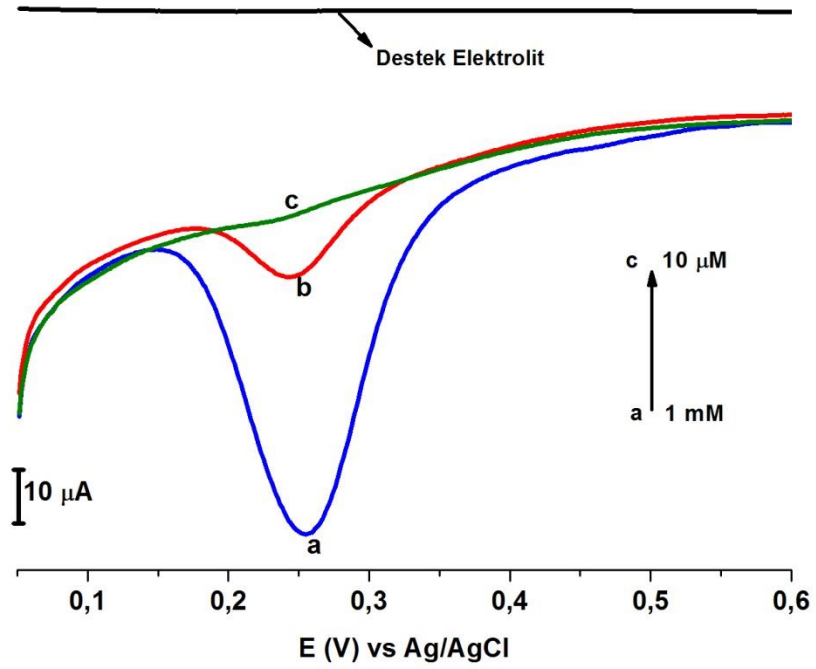
**Şekil 4.27.** BR tamponu (pH=5,00) içerisinde farklı konsantrasyonlarda hazırlanan PAR çözeltilerinin, AP-GC elektrot yüzeyinde, +0,15/+0,7 V potansiyel aralığında alınan DPV voltamogramları  
(a)  $1 \times 10^{-3}$  M, (b)  $1 \times 10^{-4}$  M, (c)  $1 \times 10^{-5}$  M

BR tamponu (pH=5,00) içerisinde 1 mM ile 10  $\mu$ M arasında birbirinden seyreltilerek hazırlanan PAR çözeltilerinin, AP-GC elektrot yüzeyinde DPV voltamogramları alınmıştır. Şekil 4.27’de 10  $\mu$ M PAR konsantrasyon seviyesine kadar tayin edilebilmiştir. Bu durum AP-GC elektrot’un parasetamol için bir sensör elektrot olarak kullanılabileceğini göstermiştir.



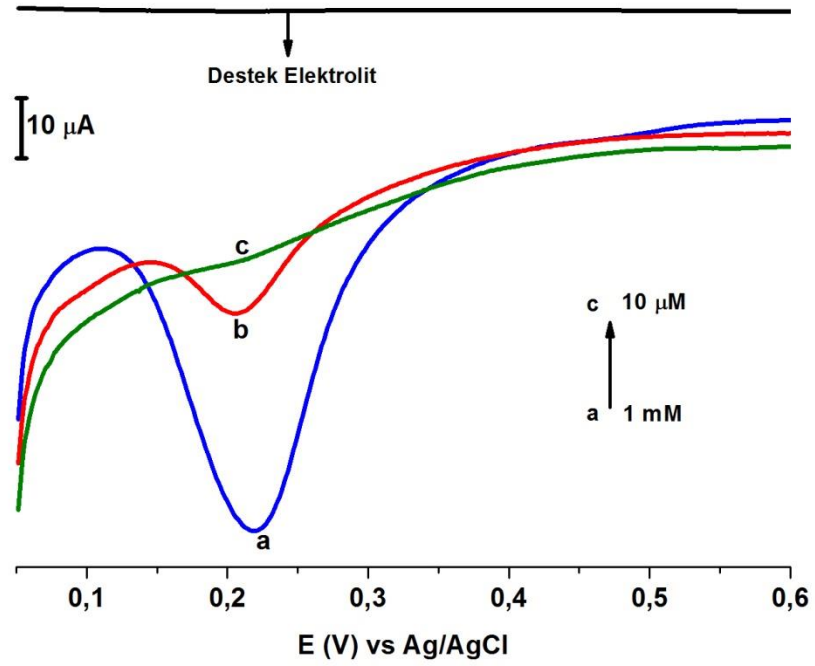
**Şekil 4.28.** BR tamponu (pH=6,00) içerisinde farklı konsantrasyonlarda hazırlanan PAR çözeltilerinin, AP-GC elektrot yüzeyinde, +0,15/+0,7 V potansiyel aralığında alınan DPV voltamogramları  
(a)  $1 \times 10^{-3}$  M, (b)  $1 \times 10^{-4}$  M, (c)  $1 \times 10^{-5}$  M

BR tamponu (pH=6,00) içerisinde 1 mM ile 10  $\mu$ M arasında birbirinden seyreltilerek hazırlanan PAR çözeltilerinin, AP-GC elektrot yüzeyinde DPV voltamogramları alınmıştır. Şekil 4.28’de 10  $\mu$ M PAR konsantrasyon seviyesine kadar tayin edilebilmiştir. Bu durum AP-GC elektrot’un parasetamol için bir sensör elektrot olarak kullanılabileceğini göstermiştir.



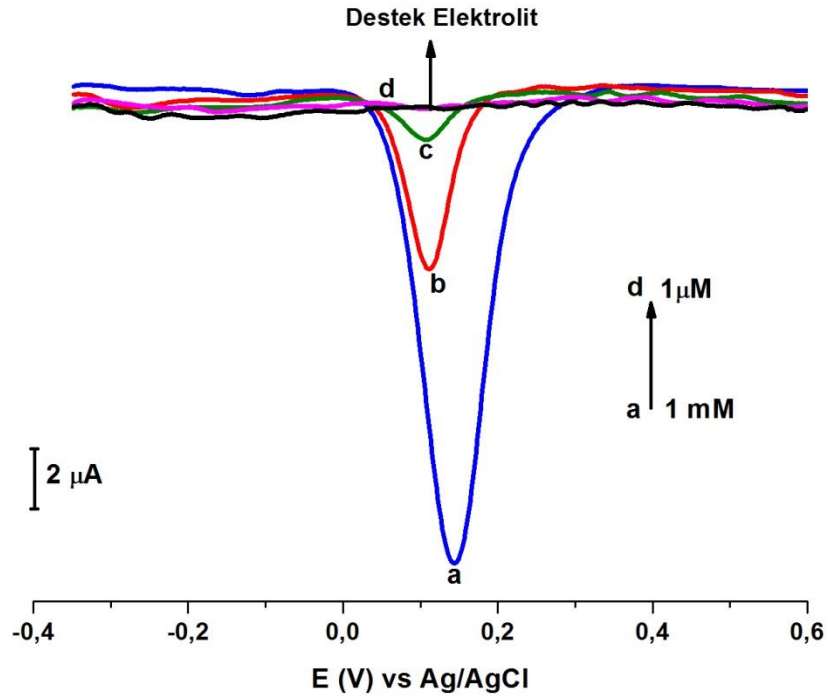
**Şekil 4.29.** BR tamponu (pH=7,00) içerisinde farklı konsantrasyonlarda hazırlanan PAR çözeltilerinin, AP-GC elektrot yüzeyinde, +0,05/+0,6 V potansiyel aralığında alınan DPV voltamogramları  
(a)  $1 \times 10^{-3}$  M, (b)  $1 \times 10^{-4}$  M, (c)  $1 \times 10^{-5}$  M

BR tampon (pH=7,00) çözeltisi kullanılarak 1 mM ile 10  $\mu$ M arasında birbirinden seyreltilerek hazırlanan PAR çözeltilerinin, AP-GC elektrot yüzeyinde DPV voltamogramları alınmıştır. 10  $\mu$ M PAR konsantrasyon seviyesine kadar tayin edilebilmiştir (Şekil 4.29). Bu durum AP-GC elektrot'un parasetamol için bir sensör elektrot olarak kullanılabilceğini göstermiştir.



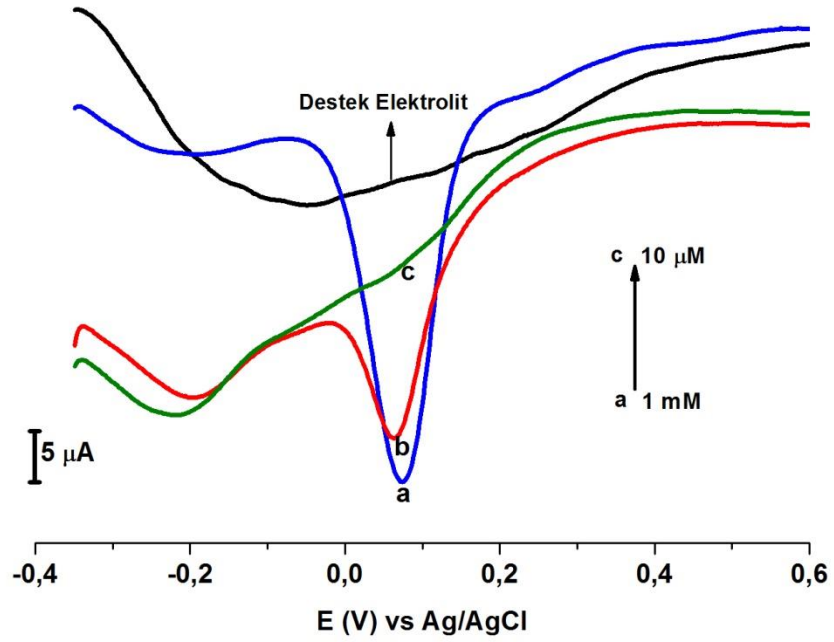
**Şekil 4.30.** BR tamponu (pH=8,00) içerisinde farklı konsantrasyonlarda hazırlanan PAR çözeltilerinin, AP-GC elektrot yüzeyinde, +0,05/+0,6 V potansiyel aralığında alınan DPV voltamogramları  
(a)  $1 \times 10^{-3}$  M, (b)  $1 \times 10^{-4}$  M, (c)  $1 \times 10^{-5}$  M

BR tamponu (pH=8,00) içerisinde 1 mM ile 10  $\mu$ M arasında birbirinden seyreltilerek hazırlanan PAR çözeltilerinin, AP-GC elektrot yüzeyinde DPV voltamogramları alınmıştır. 10  $\mu$ M PAR konsantrasyon seviyesine kadar tayin edilebilmiştir (Şekil 4.30). Bu durum AP-GC elektrot'un parasetamol için bir sensör elektrot olarak kullanılabileceğini göstermiştir.



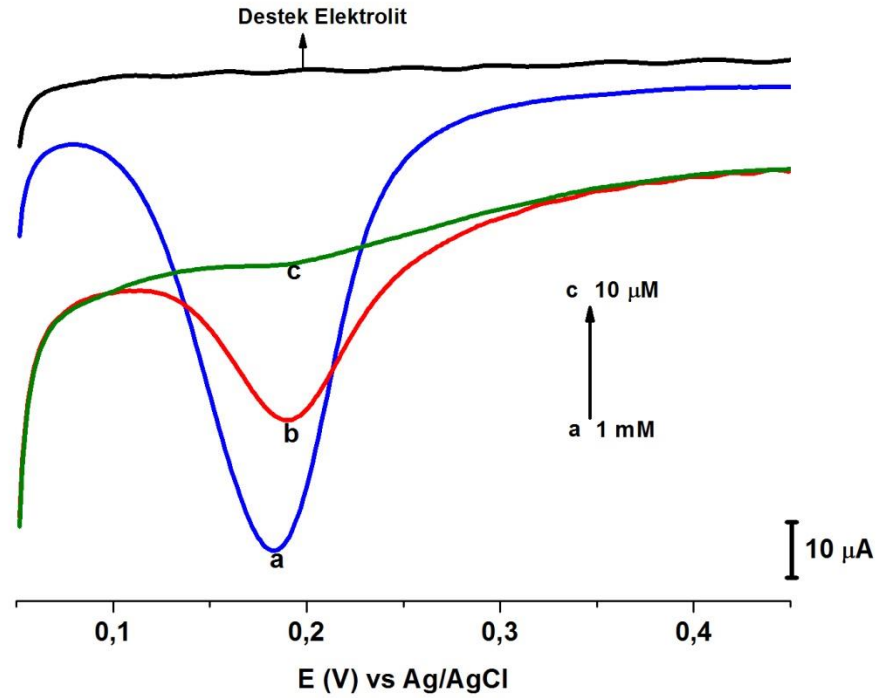
**Şekil 4.31.** BR tamponu (pH=9,00) içerisinde farklı konsantrasyonlarda hazırlanan PAR çözeltilerinin, AP-GC elektrot yüzeyinde, -0,4/+0,6 V potansiyel aralığında alınan DPV voltamogramları  
 (a)  $1 \times 10^{-3}$  M, (b)  $1 \times 10^{-4}$  M, (c)  $1 \times 10^{-5}$  M, (d)  $1 \times 10^{-6}$  M

BR tampon (pH=9,00) çözeltisi kullanılarak 1 mM ile 1  $\mu$ M arasında birbirinden seyreltilerek hazırlanan PAR çözeltilerinin, AP-GC elektrot yüzeyinde DPV voltamogramları alınmıştır. 1  $\mu$ M PAR konsantrasyon seviyesine kadar tayin edilebilmiştir (Şekil 4.31). Bu durum AP-GC elektrot'un parasetamol için bir sensör elektrot olarak kullanılabileceğini göstermiştir.



**Şekil 4.32.** BR tamponu (pH=10,00) içerisinde farklı konsantrasyonlarda hazırlanan PAR çözeltilerinin, AP-GC elektrot yüzeyinde, -0,4/+0,6 V potansiyel aralığında alınan DPV voltamogramları  
(a)  $1 \times 10^{-3}$  M, (b)  $1 \times 10^{-4}$  M, (c)  $1 \times 10^{-5}$  M

BR tamponu (pH=10,00) içerisinde 1 mM ile 10  $\mu$ M arasında birbirinden seyreltilerek hazırlanan PAR çözeltilerinin, AP-GC elektrot yüzeyinde DPV voltamogramları alınmıştır. 10  $\mu$ M PAR konsantrasyon seviyesine kadar tayin edilebilmiştir (Şekil 4.32). Bu durum AP-GC elektrot'un parasetamol için bir sensör elektrot olarak kullanılabileceğini göstermiştir.



**Şekil 4.33.** 0,1 M PBS (pH=7,20) tamponu içerisinde farklı konsantrasyonlarda hazırlanan PAR çözeltilerinin, AP-GC elektrot yüzeyinde, +0,05/+0,45 V potansiyel aralığında alınan DPV voltamogramları  
(a)  $1 \times 10^{-3}$  M, (b)  $1 \times 10^{-4}$  M, (c)  $1 \times 10^{-5}$  M

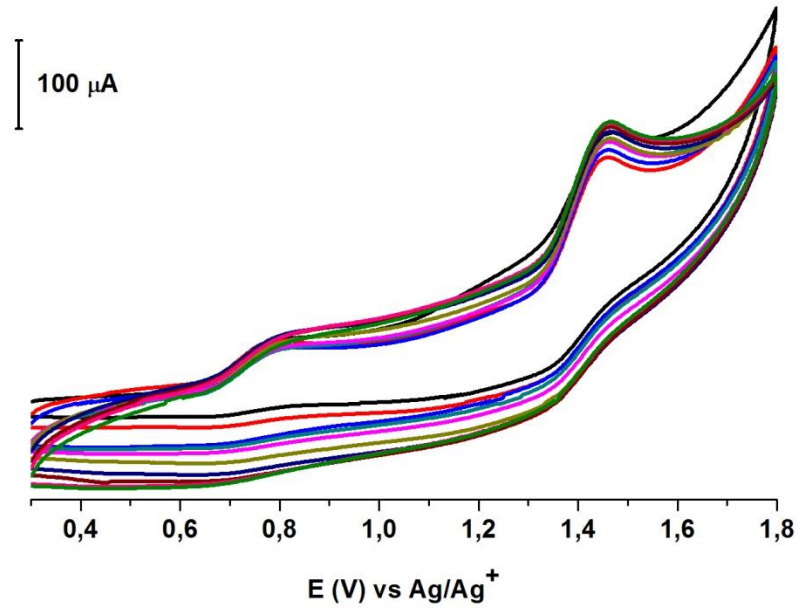
0,1 M PBS tampon (pH=7,20) çözeltisi kullanılarak 1 mM ile 10  $\mu$ M arasında birbirinden seyreltilerek hazırlanan PAR çözeltilerinin, AP-GC elektrot yüzeyinde DPV voltamogramları alınmıştır. 10  $\mu$ M PAR konsantrasyon seviyesine kadar tayin edilebilmiştir (Şekil 4.33). Bu durum AP-GC elektrot'un parasetamol için bir sensör elektrot olarak kullanılabileceğini göstermiştir.

Buraya kadar ki çalışmalarda AP modifiye GC elektrot ile BR ve PBS tamponları kullanılmıştır. Parasetamol maddesi için AP-GC elektrot'un sensör elektrot olarak kullanılabilmesi görülmüştür. Çalışmanın diğer bir çalışma elektrotu olarak PGE kullanılmıştır. PGE'de çalışmalar PBS tamponu (pH=7,20) ile yapılmıştır. Bu parasetamol çalışması daha sonra kan, idrar vb. numunelerde çalışılabilir. Dolayısıyla kanın pH'ına fosfat tamponu yakın olduğu için PBS tamponu (pH=7,20) kullanılmıştır.

#### 4.4. 4-Nitroanilin'in PGE Yüzeyine Modifikasyonu

PGE ile yapılan çalışmalarda 0,7 2B kalem ucu aynı çözelti seviyelerinde, çözelti içerisine 0,5 cm olacak şekilde daldırılmış ve her deneyde yeni bir uç kullanılmıştır.

4-Nitroanilin'in 100 mM  $\text{NBu}_4\text{BF}_4$  destek elektrolit çözeltisi içerisinde hazırlanmış 1 mM çözeltisi kullanılarak PGE yüzeyine elektrokimyasal modifikasyonu, +0,3/+1,8 V potansiyel aralığında,  $100 \text{ mV s}^{-1}$  tarama hızında ve 10 döngülü olarak, pozitif tarama yapılarak CV tekniği ile gerçekleştirilmiştir. Elde edilen voltamogram Şekil 4.34'de verilmiştir.

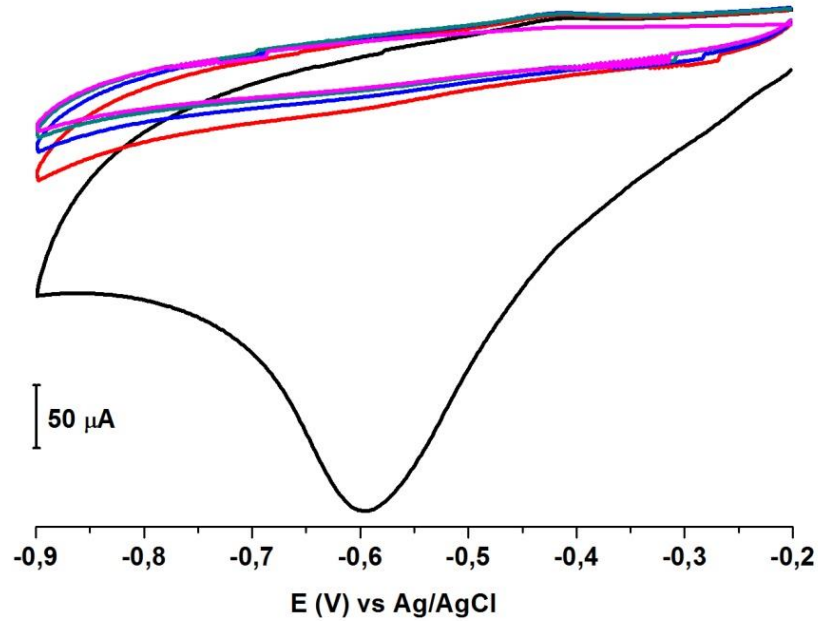


**Şekil 4.34.** 1 mM 4-NA molekülünün 100 mM  $\text{NBu}_4\text{BF}_4$  destek elektrolit içerisinde PGE kullanılarak, +0,3/+1,8 V potansiyel aralığında,  $100 \text{ mV s}^{-1}$  tarama hızında, 10 döngülü CV voltamogramı

Şekil 4.34'de 4-NA molekülüne ait modifikasyon voltamogramından görüldüğü gibi yaklaşık +0,75 V potansiyelde görülen ilk pik  $-\text{NH}_2$  grubunun oksidasyonunu ve +1,45 V civarında görülen 2.pik ise molekülün elektrot yüzeyine bağlanma pikini göstermektedir. Burada modifikasyonun gerçekleşmesi için amin oksidasyonu metodu kullanılmıştır.

Modifikasyon sonrası PGE yüzeyindeki nitro grubu 100 mM HCl ortamında -0,2/-0,9 V potansiyel aralığında,  $100 \text{ mV s}^{-1}$  tarama hızında 5 döngülü olarak amin grubuna indirgenmiştir (Şekil 4.35).

PGE'nin 4-NA modifiye yüzeyi nitrofenil (NP), nitro grubunun amin grubuna indirgenmiş yüzeyi ise aminofenil (AP) olarak adlandırılmıştır.



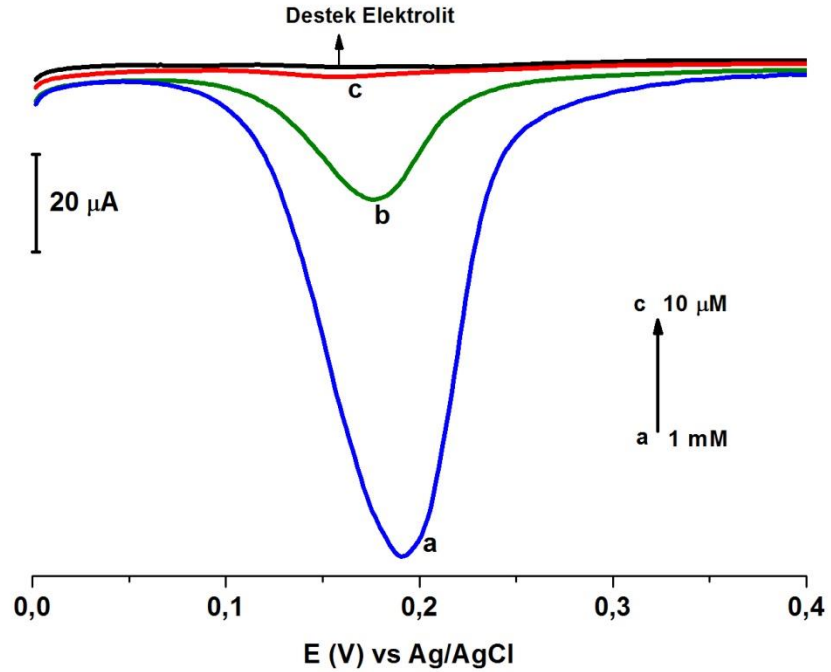
**Şekil 4.35.** Nitrofenil modifiye PGE kullanılarak nitro gruplarının amin gruplarına 100 mM HCl ortamında indirgenmesine ait CV voltamogram, -0,2/-0,9 V potansiyel aralığında,  $100 \text{ mV s}^{-1}$  tarama hızında ve 5 döngülü

#### 4.5. Parasetamol'ün AP-PGE ve Çıplak PGE Yüzeylerinde Analitik Uygulamaları

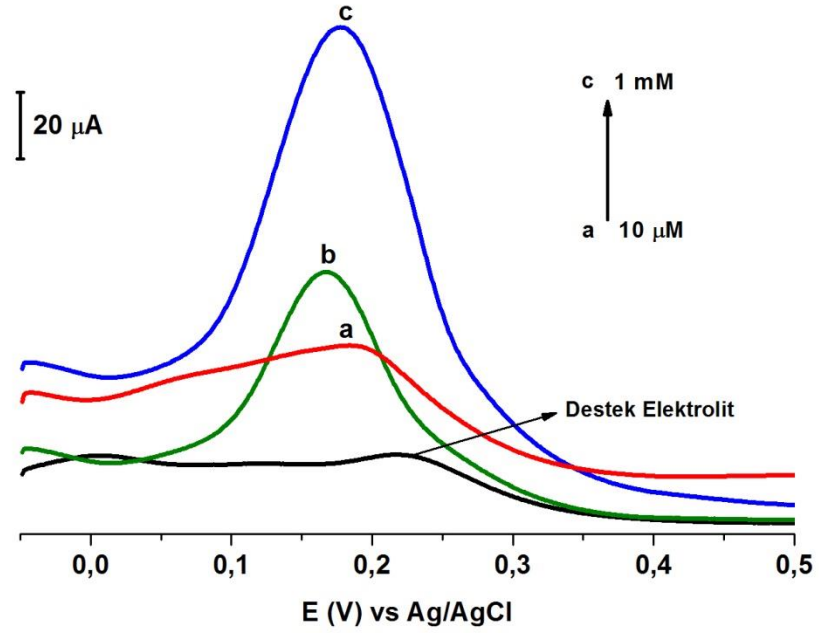
AP modifiye PGE ve çıplak PGE yüzeylerinde, 0,1 M PBS tamponu (pH 7,20) ile hazırlanan parasetamol'ün puls teknikleriyle ve adsorptif sıyırma kare dalga voltametri ile tayin edilebilirliği incelenmiştir. Voltamogramlardan elde edilen sonuçlarla kalibrasyon grafikleri çizilmiştir.

#### 4.5.1. Parasetamol'ün AP-PGE Yüzeyinde Konsantrasyon Çalışmaları

0,1 M PBS tampon (pH=7,20) çözeltisi kullanılarak 1 mM ile 10  $\mu$ M arasında birbirinden seyreltilerek hazırlanan PAR çözeltilerinin, AP modifiye PGE yüzeyinde DPV ve SWV teknikleri kullanılarak voltamogramları alınmış ve 10  $\mu$ M konsantrasyona kadar tayin edilebilmiştir (Şekil 4.36 ve Şekil 4.37). Voltamogramlarda görülen pik parasetamol maddesinin AP modifiye sensör elektrot yüzeyine duyarlı olduğunu göstermektedir.



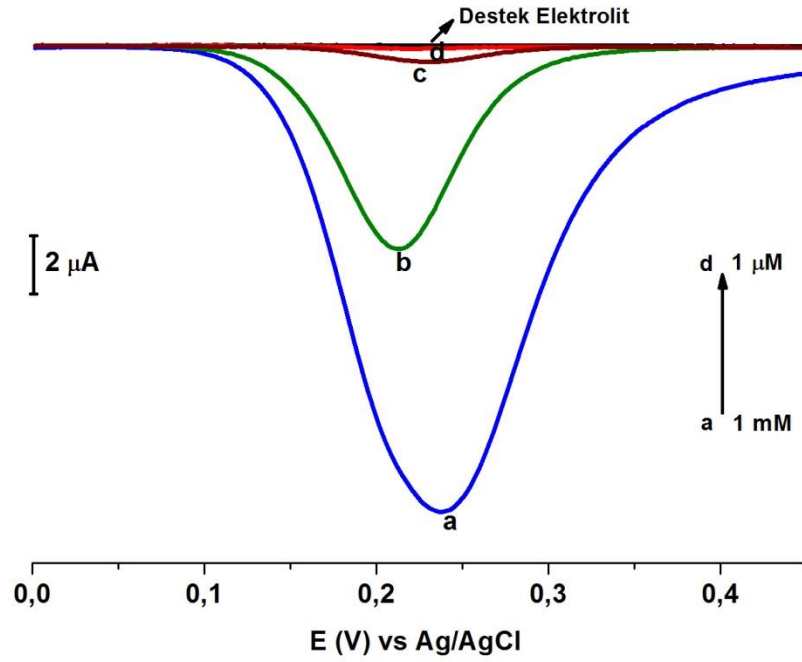
**Şekil 4.36.** 0,1 M PBS (pH=7,20) tamponu içerisinde farklı konsantrasyonlarda hazırlanan PAR çözeltilerinin, AP-PGE kullanılarak, 0,0/+0,4 V potansiyel aralığında alınan DPV voltamogramları  
(a)  $1 \times 10^{-3}$  M, (b)  $1 \times 10^{-4}$  M, (c)  $1 \times 10^{-5}$  M



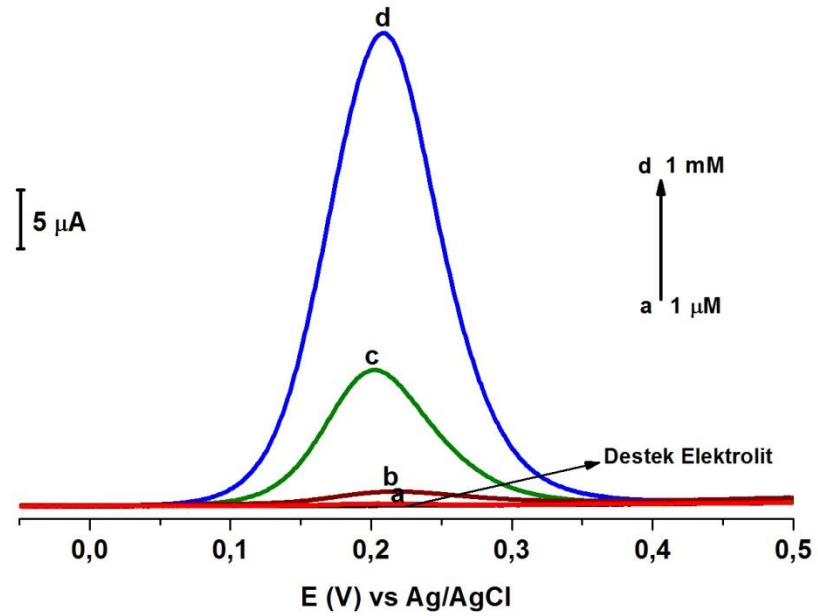
**Şekil 4.37.** 0,1 M PBS (pH=7,20) tamponu içerisinde farklı konsantrasyonlarda hazırlanan PAR çözeltilerinin, AP-PGE kullanılarak, -0,05/+0,5 V potansiyel aralığında alınan SWV voltamogramları (a)  $1 \times 10^{-5}$  M, (b)  $1 \times 10^{-4}$  M, (c)  $1 \times 10^{-3}$  M

#### 4.5.2. Parasetamol'ün Çıplak PGE Yüzeyinde Konsantrasyon Çalışmaları

0,1 M PBS tampon (pH=7,20) çözeltisi kullanılarak 1 mM ile 1  $\mu$ M arasında birbirinden seyreltilerek hazırlanan PAR çözeltilerinin çıplak PGE yüzeyinde DPV ve SWV teknikleri kullanılarak voltamogramları alınmış ve 1  $\mu$ M konsantrasyona kadar tayin edilebilmiştir (Şekil 4.38 ve Şekil 4.39). DPV ve SWV tekniklerinde 1  $\mu$ M konsantrasyon seviyesinde çok küçük de olsa pik görülmüştür.



**Şekil 4.38.** 0,1 M PBS (pH=7,20) tamponu içerisinde farklı konsantrasyonlarda hazırlanan PAR çözeltilerinin, PGE kullanılarak, 0,0/+0,45 V potansiyel aralığında alınan DPV voltamogramları  
(a)  $1 \times 10^{-3}$  M, (b)  $1 \times 10^{-4}$  M, (c)  $1 \times 10^{-5}$  M, (d)  $1 \times 10^{-6}$  M



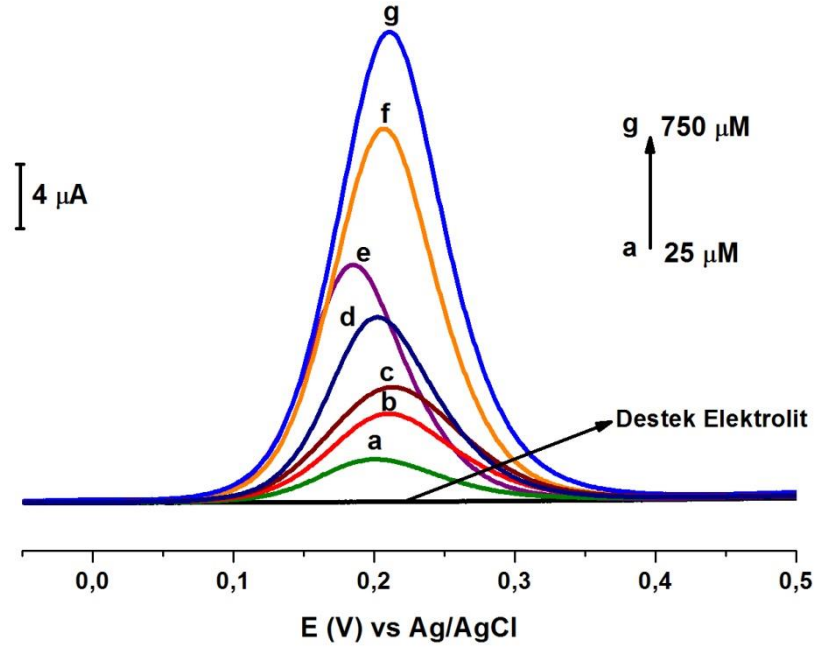
**Şekil 4.39.** 0,1 M PBS (pH=7,20) tamponu içerisinde farklı konsantrasyonlarda hazırlanan PAR çözeltilerinin, PGE kullanılarak, -0,05/+0,5 V potansiyel aralığında alınan SWV voltamogramları  
(a)  $1 \times 10^{-6}$  M, (b)  $1 \times 10^{-5}$  M, (c)  $1 \times 10^{-4}$  M, (d)  $1 \times 10^{-3}$  M

Şekil 4.38 ve Şekil 4.39'a göre DPV ve SWV teknikleri ile elde edilen voltamogramlar kıyaslandığında SWV tekniğinde elde edilen pik akımı DPV tekniğinden elde edilen pik akıma göre yaklaşık 2,5 kat daha büyük ve daha keskindir. Bu da bize çalışmaya SWV tekniği ile devam etmemiz gerektiğini göstermektedir.

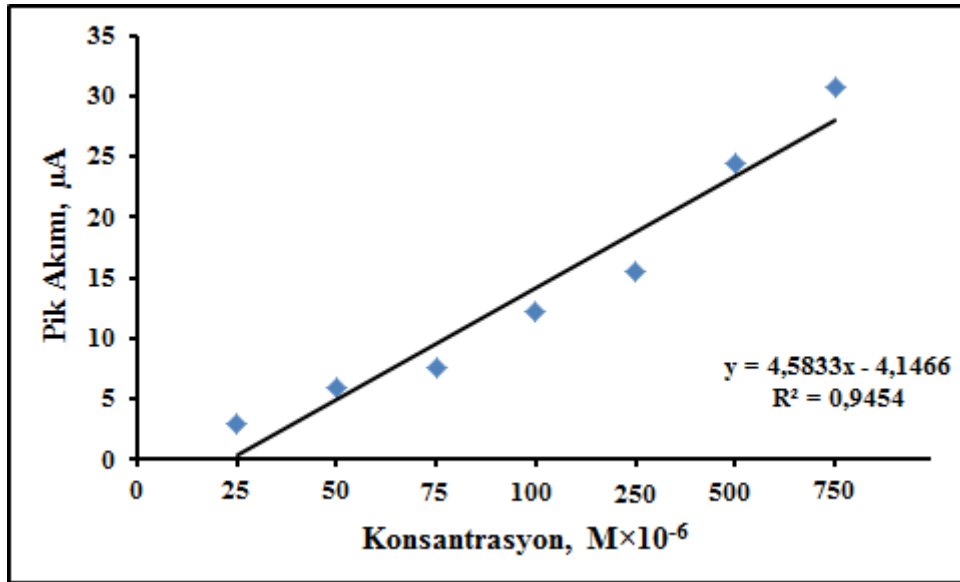
#### **4.5.3. Farklı Konsantrasyonlarda PAR Çözeltilerinin Çıplak PGE Yüzeyinde SWV ile Tayini ve Kalibrasyon Grafiğinin Çizilmesi**

PAR molekülü için -0,05/+0,5 V potansiyel aralığında, çıplak PGE yüzeyinde, pH 7,20 PBS tamponu içerisinde birbirlerinden seyreltilerek hazırlanan farklı konsantrasyonlardaki çözeltilerin SWV tekniği kullanılarak voltamogramları alınmıştır. Farklı konsantrasyonlara karşılık ölçülen pik akımı değerleri Şekil 4.40'da karşılaştırılmış voltamogramlarla gösterilmiştir. Voltamogramlardan elde edilen pik akımları değerleriyle konsantrasyona karşılık kalibrasyon grafiği çizilmiştir (Şekil 4.41).

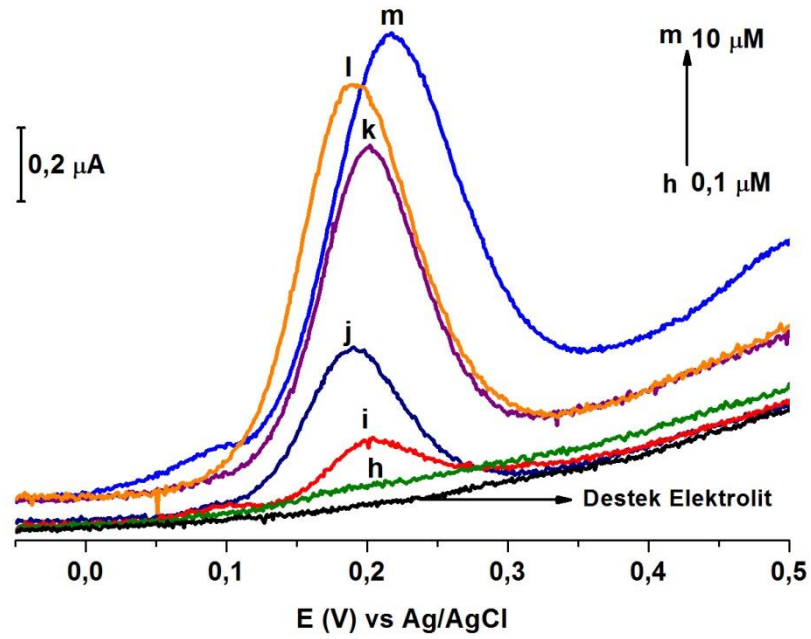
PAR molekülü için -0,05/+0,5 V potansiyel aralığında, çıplak PGE yüzeyinde, pH 7,20 PBS tamponu içerisinde birbirlerinden seyreltilerek hazırlanan daha küçük konsantrasyonlarda yapılan çalışmada SWV tekniği kullanılarak voltamogramlar kaydedilmiş (Şekil 4.42), voltamogramlardan elde edilen pik akımları değerleriyle konsantrasyona karşılık kalibrasyon grafiği çizilmiştir (Şekil 4.43). Bu teknik kullanılarak PAR molekülü 1  $\mu\text{M}$  konsantrasyonda tespit edilmiştir. 0,1  $\mu\text{M}$  konsantrasyonda PAR molekülünün tayin edilebilirliği denenmiş ancak anlamlı ve okunabilecek şekilde pik gözlenmemiştir.



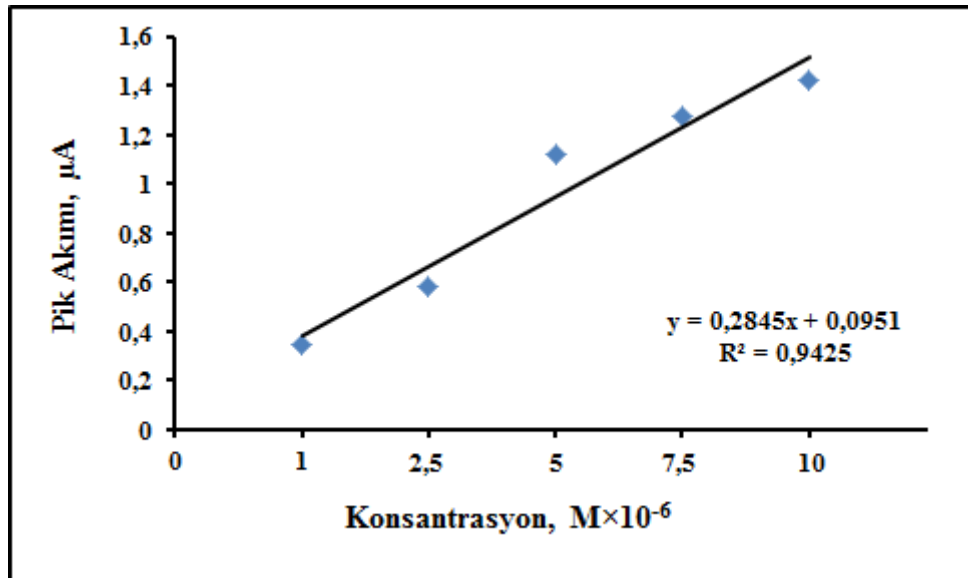
Şekil 4.40. PGE kullanılarak PAR'ın farklı konsantrasyonlarının 0,1 M PBS (pH=7,20) tamponu içerisinde -0,05/+0,5 V potansiyel aralığında elde edilen çakıştırılmış SWV voltamogramları (a)  $2,5 \times 10^{-5}$ , (b)  $5 \times 10^{-5}$ , (c)  $7,5 \times 10^{-5}$ , (d)  $1 \times 10^{-4}$ , (e)  $2,5 \times 10^{-4}$  (f)  $5 \times 10^{-4}$ , (g)  $7,5 \times 10^{-4}$  M



Şekil 4.41. Konsantrasyonlara karşı elde edilen pik akımı değerleriyle çizilen kalibrasyon grafiği



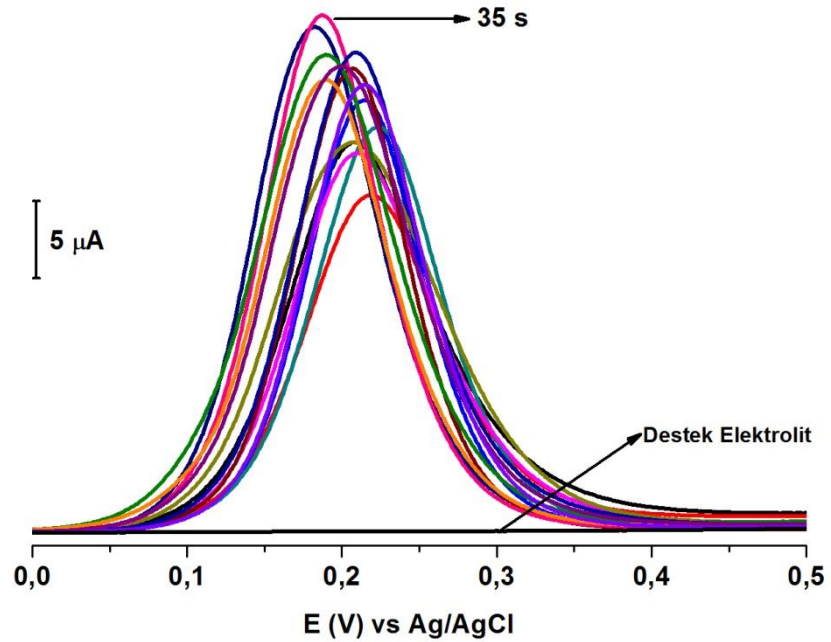
Şekil 4.42. PGE kullanılarak PAR'ın farklı konsantrasyonlarının 0,1 M PBS (pH=7,20) tamponu içerisinde -0,05/+0,5 V potansiyel aralığında elde edilen çakıştırılmış SWV voltamogramları (h)  $1 \times 10^{-7}$ , (i)  $1 \times 10^{-6}$ , (j)  $2,5 \times 10^{-6}$ , (k)  $5 \times 10^{-6}$ , (l)  $7,5 \times 10^{-6}$ , (m)  $1 \times 10^{-5}$  M



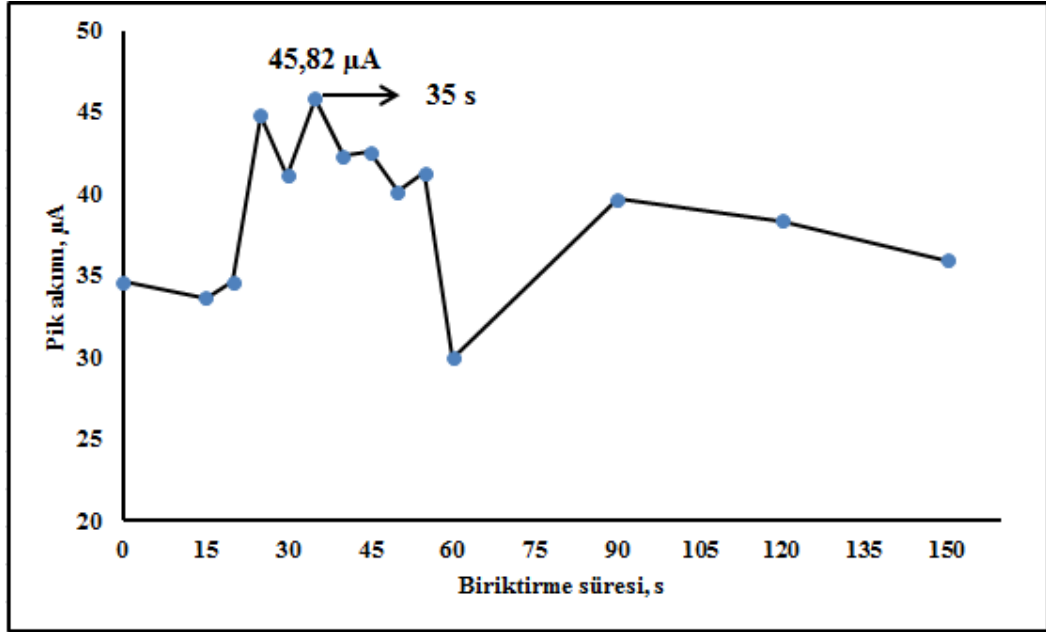
Şekil 4.43. Konsantrasyonlara karşı elde edilen pik akımı değerleriyle çizilen kalibrasyon grafiği

#### 4.5.4. Biriktirme Süresinin İncelenmesi

SWV tekniğine ek olarak sıyrma tekniğini de kullanılmıştır. PAR molekülü SWAdsSV tekniği ile biriktirme süresi 0 ile 150 s aralığında incelenmiştir. Şekil 4.44’de verilen çakıştırılmış voltamogramlara bakıldığında en uygun biriktirme süresi 35 s olarak belirlenmiştir. Elde edilen pik akımı değerleriyle biriktirme süresine karşılık grafiği çizilmiştir (Şekil 4.45).



**Şekil 4.44.** 0,1 M PBS (pH=7,20) tamponu içerisinde hazırlanan 1 mM PAR çözeltisinin, PGE kullanılarak, 0,0/+0,5 V potansiyel aralığında, farklı biriktirme süreleri için elde edilen SWAdsSV voltamogramları (0, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 90, 120, 150 s)

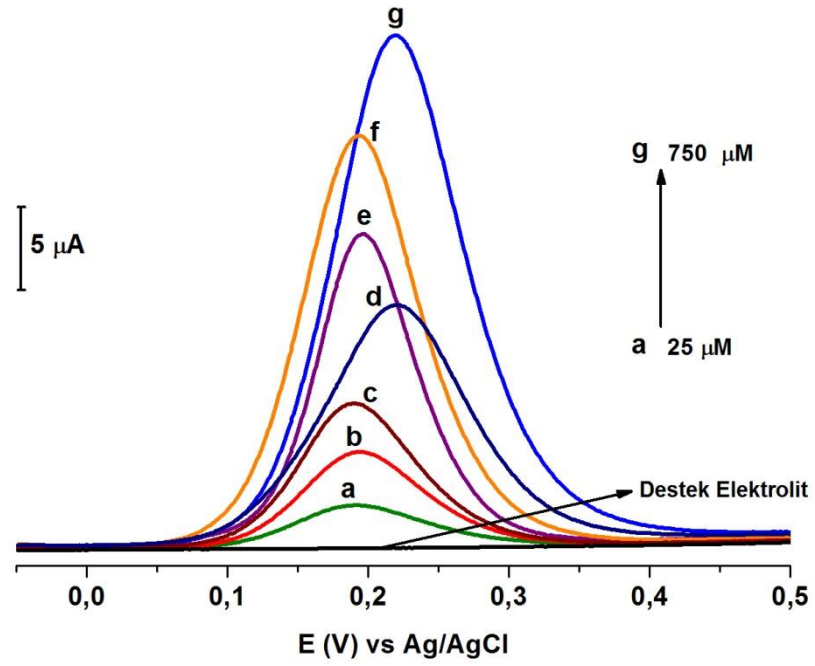


Şekil 4.45. Biriktirme zamanına karşı elde edilen pik akımı değerleriyle çizilen grafik

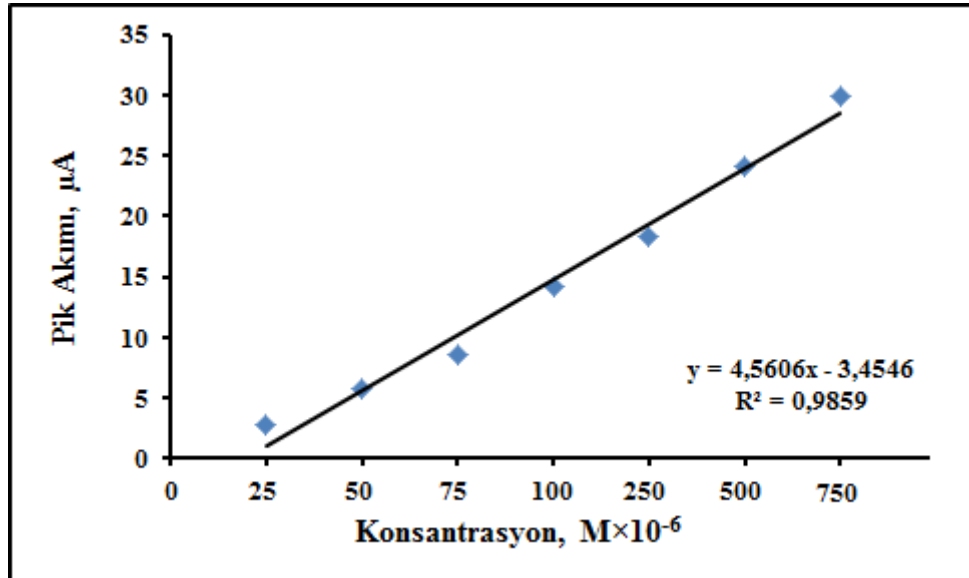
#### 4.5.5. Farklı Konsantrasyonlarda PAR Çözeltilerinin Çıplak PGE Yüzeyinde SWAdSV ile Tayini ve Kalibrasyon Grafiğinin Çizilmesi

PAR molekülü için  $-0,05/+0,5$  V potansiyel aralığında, çıplak PGE yüzeyinde, pH 7,20 PBS tamponu içerisinde birbirlerinden seyreltilerek hazırlanan farklı konsantrasyonlardaki çözeltilerin, 35 s biriktirme süresinde SWAdSV tekniği kullanılarak voltamogramları alınmıştır. Farklı konsantrasyonlara karşılık ölçülen pik akımı değerleri Şekil 4.46'da karşılaştırılmış voltamogramlarla gösterilmiştir. Voltamogramlardan elde edilen pik akımları değerleriyle konsantrasyona karşılık kalibrasyon grafiği çizilmiştir (Şekil 4.47).

PAR molekülü için  $-0,05/+0,5$  V potansiyel aralığında, çıplak PGE yüzeyinde, pH 7,20 PBS tamponu içerisinde birbirlerinden seyreltilerek hazırlanan daha küçük konsantrasyonlarda yapılan çalışmada SWAdSV tekniği kullanılarak voltamogramlar kaydedilmiş (Şekil 4.48), voltamogramlardan elde edilen pik akımları değerleriyle konsantrasyona karşılık kalibrasyon grafiği çizilmiştir (Şekil 4.49). Bu teknik kullanılarak PAR molekülü  $1 \mu\text{M}$  konsantrasyonda tespit edilmiştir.  $0,1 \mu\text{M}$  konsantrasyonda PAR molekülünün tayin edilebilirliği denenmiş ancak anlamlı ve okunabilecek şekilde pik gözlenmemiştir.



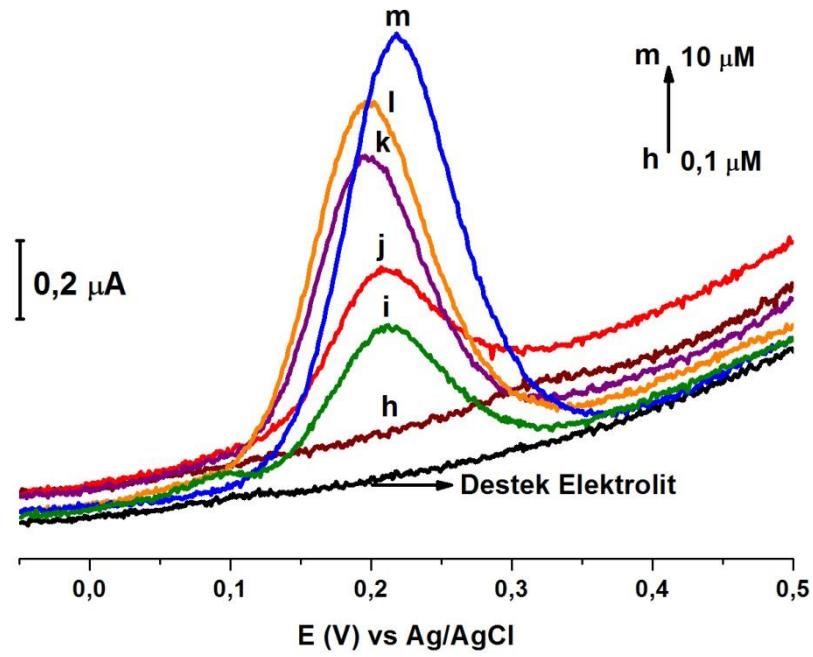
Şekil 4.46. PGE kullanılarak PAR'ın farklı konsantrasyonlarının 0,1 M PBS (pH=7,20) tamponu içerisinde -0,05/+0,5 V potansiyel aralığında elde edilen çakıştırılmış SWAdSV voltamogramları (a)  $2,5 \times 10^{-5}$ , (b)  $5 \times 10^{-5}$ , (c)  $7,5 \times 10^{-5}$ , (d)  $1 \times 10^{-4}$ , (e)  $2,5 \times 10^{-4}$  (f)  $5 \times 10^{-4}$ , (g)  $7,5 \times 10^{-4}$  M



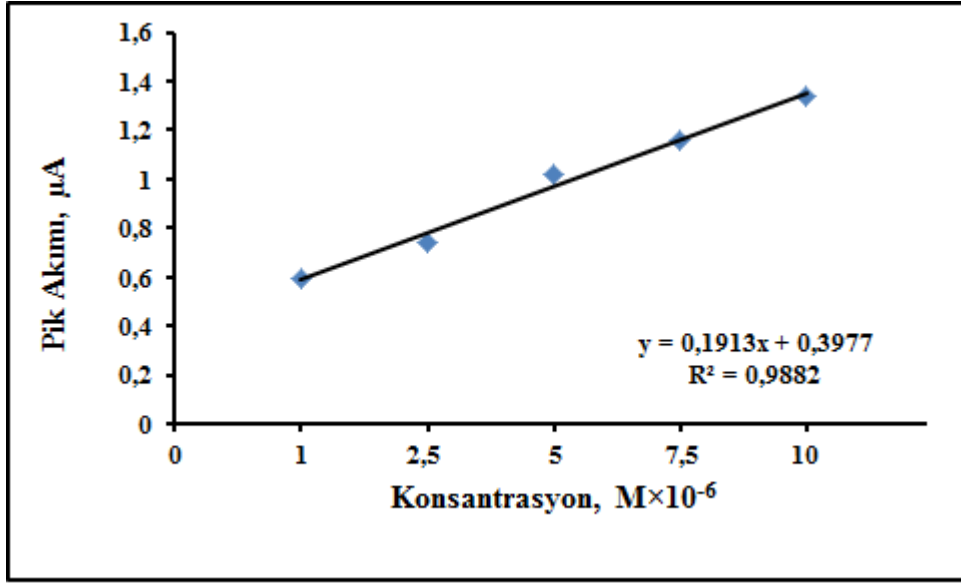
Şekil 4.47. Konsantrasyonlara karşı elde edilen pik akımı değerleriyle çizilen kalibrasyon grafiği

Kalibrasyon grafiğinden elde edilen doğru denklemi;

$I_p (\mu A) = 4,5606 C (M) - 3,4546$  ( $r = 0,9859$ ,  $n = 7$ ) şeklindedir. Denklemdeki  $I_p$  pik akımı;  $C$ , PAR konsantrasyonu;  $r$ , korelasyon katsayısı ve  $n$ , yapılan ölçüm sayısıdır.



**Şekil 4.48.** PGE kullanılarak PAR'ın farklı konsantrasyonlarının 0,1 M PBS (pH=7,20) tamponu içerisinde  $-0,05/+0,5$  V potansiyel aralığında elde edilen çakıştırılmış SWAdSV voltamogramları (h)  $1 \times 10^{-7}$ , (i)  $1 \times 10^{-6}$ , (j)  $2,5 \times 10^{-6}$ , (k)  $5 \times 10^{-6}$ , (l)  $7,5 \times 10^{-6}$ , (m)  $1 \times 10^{-5}$  M



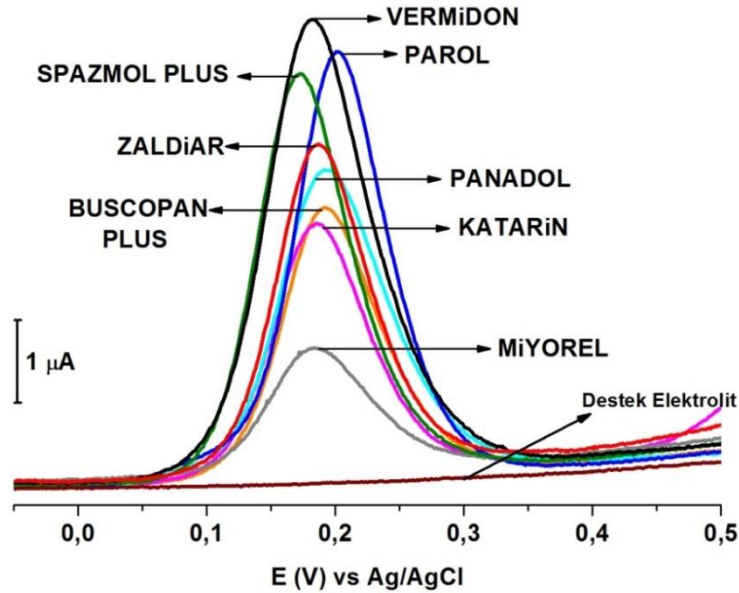
Şekil 4.49. Konsantrasyonlara karşı elde edilen pik akımı değerleriyle çizilen kalibrasyon grafiği

Kalibrasyon grafiğinden elde edilen doğru denklemi;

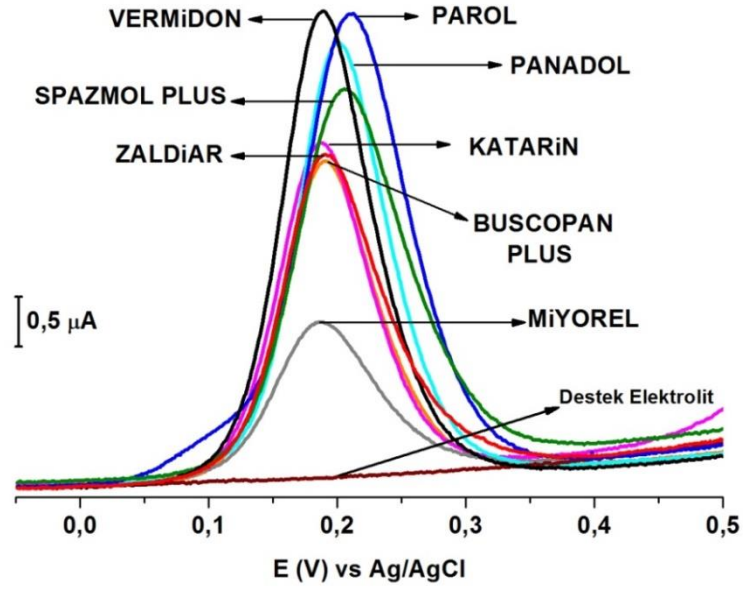
$I_p (\mu A) = 0,1913 C (M) + 0,3977$  ( $r = 0,9882$ ,  $n = 5$ ) şeklindedir. Denklemdaki  $I_p$  pik akımı;  $C$ , PAR konsantrasyonu;  $r$ , korelasyon katsayısı ve  $n$ , yapılan ölçüm sayısıdır.

#### 4.6. Farmasötik Numune Çözeltilerin Çıplak PGE yüzeyinde SWV ve SWAdsSV ile Tayini

PAR için geliştirilen SWV ve SWAdsSV tekniklerinin ticari farmasötik numunelere uygulanmasında, 1 tabletinde farklı mg dozlarında parasetamol içeren ilaçlar kullanılmıştır. Tablet bir porselen havan içerisinde ince toz haline gelene kadar dövüldü. Standart parasetamol çözeltileri, PBS tamponu (pH=7,20) içerisinde hazırlanmış 1 mM çözeltileri 25 mL için 0,0038 g tartılarak kullanılmıştır. Farmasötik numunelerde de standart numunelerde izlenen yol kullanılmıştır. 3,8 mg olarak tartılan numune 25 mL'lik balon joje içerisinde koyulur ve PBS tamponu (pH=7,20) ile 25 mL'ye tamamlanır. Numunenin çözünmesi için sonikatörde 10 dakika boyunca tutulur. Numune analizine ait voltamogramlar, farklı konsantrasyonlardaki parasetamole ait voltamogramlardan elde edilen kalibrasyon grafiklerindeki aralığa düşmesi için seyreltilerek kullanılmıştır. PBS tamponunda (pH=7,20) 3,8 mg 25 mL olarak hazırlanan her bir numune için 1 mL alınıp 9 mL PBS tamponu ile tamamlanır. Ölçümlerde bu şekilde hazırlanan numune çözeltileri kullanılmıştır.



**Şekil 4.50.** PGE kullanılarak 0,1 M PBS (pH=7,20) tamponu içerisinde hazırlanan farmasötik numunelerin -0,05/+0,5 V potansiyel aralığında elde edilen SWV voltamogramları



**Şekil 4.51.** PGE kullanılarak 0,1 M PBS (pH=7,20) tamponu içerisinde hazırlanan farmasötik numunelerin -0,05/+0,5 V potansiyel aralığında elde edilen SWAdSv voltamogramları

Numune analizine ait voltamogramlar ile standart parasetamole ait voltamogramlar karşılaştırıldığında voltamogramların uyumlu olduğu gözlenmiştir. Voltamogramlardan elde edilen pik akımı değerleri ile kalibrasyon grafiklerindeki değerlerle karşılaştırılmıştır. Miyorel dışında diğer ilaçlardan elde edilen pik akımı değerleri kalibrasyon grafiklerinin pik akımı değerlerinin aralığındadır.

## 5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, GC ve PGE yüzeyinde modifiye elektrotlar hazırlanarak ve çıplak PGE yüzeyi kullanılarak, ağrı kesici ve ateş düşürücü etki sağlayan parasetamol molekülünün kantitatif tayini için farklı voltametrik teknikler kullanılmıştır. Voltametrik tekniklerde göstermiş olduğu analitik yanıtlar doğrultusunda tabletlerde parasetamol analizi için yöntemler geliştirilmiştir.

NP ve AP modifiye GC elektrot yüzeyleri CV tekniği ile hazırlanırken yine CV ve EIS teknikleri kullanılarak modifiye yüzeyler için karakterizasyon çalışmaları yapılmıştır. PAR'ın AP ile modifiye edilmiş GC elektrot yüzeyinde tayini için DPV ve SWV teknikleri kullanılarak voltametrik bir yöntem geliştirilmiştir. Ortamın pH'sının, destek elektroliti cinsinin ve ilaç etken maddesinin konsantrasyonunun pik akımı üzerine etkileri hassas bir şekilde incelenmiştir. Bunun için farklı pH değerlerinde farklı tampon çözeltiler kullanılmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda en uygun ortamın keskin ve oldukça duyarlı pikin elde edildiği BR ve PBS tamponları olduğuna karar verilmiştir. AP modifiye GC elektrot yüzeyinde PAR'ın tayini 10  $\mu\text{M}$  konsantrasyonda tespit edilmiştir.

AP modifiye PGE yüzeyinde de PAR tayini yine DPV ve SWV teknikleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. PAR çözeltisi hazırlanırken kullanılan tampon seçimi insan vücut sıvılarının iyon konsantrasyonuna ve pH'ına yakınlığı dikkate alınarak yapılmış ve bunun için PBS tamponu tercih edilmiştir. AP modifiye PGE yüzeyinde PAR'ın tayini 10  $\mu\text{M}$  konsantrasyonda tespit edilmiştir. Çıplak PGE yüzeyinde de PAR'ın tayini için DPV ve SWV teknikleri kullanılmıştır. PAR için en anlamlı ve kullanılabilir pik akımı değerleri çıplak PGE yüzeyinde elde edilmiştir. Tüm bu çalışmalar sonrasında, PAR ile ilgili bir sıyırma tekniği geliştirilip geliştirilemeyeceği üzerinde durulmuştur. Yapılan tüm denemeler sonucunda kullanılan SWAdsSV tekniğinin PAR'ın kantitatif tayininde etkili bir yöntem olduğu sonucuna ulaşılmıştır. PAR, PBS tamponunda pH 7,20'de SWAdsSV tekniği kullanılarak çıplak PGE yüzeyinde 1  $\mu\text{M}$  konsantrasyonda tespit edilmiştir. Bu durum sadece SWV ile yapılan çalışmalara göre 10 kat daha iyi bir durumdur. Farklı konsantrasyon aralıklarında kalibrasyon grafikleri çizilmiştir. Çalışmalarda karbon temelli, tek kullanımlık, ekonomik, yenilenebilirlik, geniş ve elektroaktif yüzeye sahip olan PGE kullanılmış, tayinlerde maliyetli ve daha uzun analiz süresine sahip olduğu bilinen diğer modifiye edilmiş elektrotlara oranla daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. İlaç içerisinde yer alan katkı

maddelerinin çalışmalar üzerinde bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Geliştirilen voltametrik teknik parasetamol'n ilaç tabletlerine basit, hızlı ve başarılı bir şekilde uygulanmıştır. Sonuçta bu çalışma ile, parasetamol'n elektroanalitik tayini için hızlı, kolay, duyarlı, seçici, ekonomik, eser miktarda numune ile çalışılabilmesi ve herhangi bir ayırma ve önderiştirme işlemine gerek duyulmayan voltametrik teknik geliştirilmiş ve parasetamol içeren ilaç tabletlerine uygulanabilirliği gösterilmiştir.

Çalışmanın devamında parasetamol'n sadece ilaç tablet örneklerine değil diğer ilaç formlarına da uygunabilirliği planlanmaktadır. Parasetamol'n ilaç formları dışında gerçek numunelerde tayin edilebilirliği incelenmelidir. Ayrıca insan kan veya idrar numunelerinde parasetamol tayini yapılabilir.

## 6. KAYNAKLAR

- Adataş, C., 2011, Parasetamol Tablet Preparatlarından Etkin Maddesinin Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi Yöntemi İle Belirlenmesi, Yüksek Lisans Tezi, *Yakın Doğu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Lefkoşa.
- Ahmed, M. U., Hossain, M. M., Safavieh, M., Wong, Y. L., Rahman, I. A., Zourob, M., Tamiya, E., 2015, Toward The Development of Smart and Low Cost Point-of-Care Biosensors Based on Screen Printed Electrodes, *Critical Reviews in Biotechnology*, 36 (3), 495–505.
- Airaksinen, O., Brox, J. I., Cedraschi, C., Hildebrandt, J., Klaber-Moffett, J., Kovacs, F., Mannion, A. F., Reis, S., Staal, J. B., Ursin, H., Zanolli, G., 2006, European Guidelines for the Management of Chronic Non-Specific Low Back Pain, *European Spine Journal*, 192–300.
- Almandil, N. B., Ibrahim, M., Ibrahim, H., Kawde, A. N., Shehatta, I. and Akhtar, S., 2019, A Hybrid Nanocomposite of CeO<sub>2</sub>-ZnO-chitosan as an Enhanced Sensing Platform for Highly Sensitive Voltammetric Determination of Paracetamol and its Degradation Product p-aminophenol, *RSC Advances*, 9, 15986–15996.
- Andawiyah, R., Mulyasuryani, A., Sulistyarti, H., 2020, Voltammetric Determination of Paracetamol using Polyvinyl Alcohol (PVA)-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Modified Glassy Carbon Electrode, *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 833.
- Annadurai, K., Sudha, V., Murugadoss, G., Thangamuthu, R., 2021, Electrochemical Sensor Based on Hydrothermally Prepared Nickel Oxide for the Determination of 4-Acetaminophen in Paracetamol Tablets and Human Blood Serum Samples, *Journal of Alloys and Compounds*, 852.
- Ashoka, N. B., Kumara Swamy, B. E., Jayadevappa, H., Sharma, S. C., 2020, Simultaneous Electroanalysis of Dopamine, Paracetamol and Folic Acid using TiO<sub>2</sub>-WO<sub>3</sub> Nanoparticle Modified Carbon Paste Electrode, *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 859.
- Babu, K. J., Sheet, S., Lee, Y. S., Kumar, G. G., 2018, Three-Dimensional Dendrite Cu-Co/Reduced Graphene Oxide Architectures on a Disposable Pencil Graphite Electrode as an Electrochemical Sensor for Nonenzymatic Glucose Detection, *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 6 (2), 1909-1918.
- Baktır, G., 1990, Parasetamol ve Fenil Propiyonik Asit Türevleri, İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Eczacı Odası Yayınları.
- <http://e-kutuphane.teb.org.tr/pdf/eczaciodasiyayinlari/aneljezikle/8.pdf>
- Baptistella, L. H. B., Giacomini, R. A., Imamura, P. M., 2003, Síntese Dos Analgésicos Paracetamol e Fenacetina e Do Adoçante Dulcina: Um Projeto Para Química Orgânica Experimental, *Química Nova*, 26 (2), 284-286.

- Bard, A. J. and Faulkner, L. R., 2001, *Electrochemical Methods: Fundamentals and Applications*, 2nd edition, *John Wiley & Sons, Inc.*, 864 s, New York.
- Barek, J., Mejstřík, V., Muck, A., Zima, J., 2000, Polarographic and Voltammetric Determination of Chemical Carcinogens, *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 30 (1), 37-57.
- Battal, D., 2009, Postmortem Rat Serum ve Dokularında Parasetamol Dağılımı ve Stabilitésinin Araştırılması, Doktora Tezi, *Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Adana, 9-18.
- Beitollahi, H., Garkani-Nejad, F., Tajik, S. and Ganjali M. R., 2019, Voltammetric Determination of Acetaminophen and Tryptophan Using a Graphite Screen Printed Electrode Modified with Functionalized Graphene Oxide Nanosheets Within a Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub> Nanocomposite, *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 18 (1), 80-90.
- Beitollahi, H., Moghaddam, H. M., Tajik, S., 2018, Voltammetric Determination of Bisphenol A in Water and Juice Using a Lanthanum (III)-Doped Cobalt (II,III) Nanocube Modified Carbon Screen Printed Electrode, *Analytical Letters*, 1432-1444. DOI: 10.1080/00032719.2018.1545132.
- Bertolini, A., Ferrari, A., Ottani, A., Guerzoni, S., Tacchi, R., Leone, S., 2006, Paracetamol: New Vistas of an Old Drug, *CNS Drug Reviews*, 12, 250-275.
- Bessem, J. G. M., Vermeulen, N. P. E., 2001, Paracetamol (Acetaminophen)-Induced Toxicity: Molecular and Biochemical Mechanisms, Analogues and Protective Approaches, *Critical Reviews in Toxicology*, 31, 55-138.
- Blakely, P., McDonald, B. R., 1995, Acute Renal Failure due to Acetaminophen Ingestion: A Case Report and Review of the Literature, *J Am Soc Nephrol*, 6, 48-53.
- Blum, D., Leyffer, W., Holze, R., 1996, Pencil-Leads as New Electrodes for Abrasive Stripping Voltammetry, *Electroanalysis*, 8, 296.
- Bond, A. M., Mahon, P. J., Schiewe, J., Vicente-Beckett, V., 1997, An Inexpensive and Renewable Pencil Electrode For Use in Field-Based Stripping Voltammetry, *Analytica Chimica Acta*, 345, 67-74.
- Brainina, Kh., Neyman, E., 1993, *Electroanalytical Stripping Methods*, *John Wiley & Sons Inc.*, New York.
- Campos, A. M., Raymunda-Pereira, P. A., Mendonça, C. D., Calegari, M. L., Machado, S. A., Oliveira, O. N., 2018, Size Control of Carbon Spherical Shells for Sensitive Detection of Paracetamol in Sweat, Saliva and Urine, *ACS Applied Nano Materials*, 1 (2), 654-661. DOI: 10.1021/acsanm.7b00139.

- Chetankumar, K., Kumara Swamy, B. E., Sharma, S. C., 2021, Safranin Amplified Carbon Paste Electrode Sensor for Analysis of Paracetamol and Epinephrine in Presence of Folic Acid and Ascorbic Acid, *Microchemical Journal*, 160.
- Dökmeci, İ., 2000, Farmakoloji Temel Kavramlar, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 406-408.
- Dündar, E., 2019, Nörotransmitterlerin Tayini İçin GC, CPE ve PGE Elektrotların Sensör Elektrotlar Olarak Kullanılabilirliklerinin İncelenmesi, Doktora Tezi, *Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Konya.
- Emet, M., Yayla, M., 2016, Asetaminofen (Parasetamol) Zehirlenmesi, *Türkiye Klinikleri J Emerg Med-Special Topics*, 2 (1), 51-7.
- Engel, L., Baumann, W., 1993, Direct Potentiometric Immuno-electrodes, *Fresenius Journal of Analytical Chemistry*, 346.
- Fairbrother, J. E., 1974, Acetaminophen, *Analytical Profiles of Drug Substances*, 3, 1-109.
- Flower, R. J., Vane, J. R., 1972, Inhibition of Prostaglandin Synthetase in Brain Explains the Anti-Pyretic Activity of Paracetamol (4-Acetamidophenol), *Nature*, 240, 410-411.
- Frenzel, W., Brätter, P., 1987, Applications of Electroanalytical Flow Analysis in The Trace Element Determination of Biological Materials. In: Brätter, P., Schramel, P. (eds), *Trace Element Analytical Chemistry in Medicine and Biology*, Walter de Gruyter, Berlin, 337.
- Gao, W., Song, J., Naiying, W., 2005, Voltammetric Behavior and Square-wave Voltammetric Determination of Trepibutone at a Pencil Graphite Electrode, *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 576, 1-7.
- Gowthaman, N. S. K., Lim, H. N., Shankar, S., 2020, Electrochemical Scaffold Based on Silver Phosphate Nanoparticles for the Quantification of Acetaminophen in Body Fluids and Pharmaceutical Formulations, *ACS Applied Nano Materials*, 3, 1213-1222.
- Graham, G. G., Day, R. O., Milligan, M. K., Ziegler, J. B., Kettle, A. J., 1999, Current Concepts of the Actions of Paracetamol (Acetaminophen) and NSAID' s, *Inflammopharmacology*, 7 (3), 255-263.
- Graham, G. G., Scott, K. F., 2003, Mechanisms of Action of Paracetamol and Related Analgesics, *Inflammopharmacology*, 11 (4-6), 401-413.
- Graham, G. G., Scott, K. F., 2005, Mechanism of Action of Paracetamol, *American Journal of Therapeutics*, 12 (1), 46-55.

- Guo, H., Fan, T., Yao, W., Yang, W., Wu, N., Liu, H., Wang, M., Yang, W., 2020, Simultaneous Determination of 4-Aminophenol and Acetaminophen Based on High Electrochemical Performance of ZIF-67/MWCNT-COOH/Nafion Composite, *Microchemical Journal*, 158.
- Güzel, R., Ekşi, H., Dinç, E. and Solak, A. O., 2019, New Voltammetric Approach to the Quantitation of Paracetamol in Tablets and Syrup Using Chemometric Optimization Technique, *Journal of Analytical Chemistry*, 74 (3), 296–305.
- Hanabaratti, R. M., Tuwar, S. M., Nandibewoor, S. T., Gowda, J. I., 2020, Fabrication and Characterization of Zinc Oxide Nanoparticles Modified Glassy Carbon Electrode for Sensitive Determination of Paracetamol, *Chemical Data Collections*, 30.
- Harvey, D. T., 2018, *Electrochemical Methods*, Depauw Üniversitesi Libratexts, 11 (4), 23- 25, [Ziyaret Tarihi: 01/02/2019].
- Ibáñez-Redín, G., Wilson, D., Gonçalves, D., Oliveira Jr, O. N., 2018, Low-Cost Screen-Printed Electrodes Based on Electrochemically Reduced Graphene Oxide-Carbon Black Nanocomposites for Dopamine, Epinephrine and Paracetamol Detection, *Journal of Colloid and Interface Science*, 515, 101-108.
- İlkaya, F., Yılmaz, M. Z., Karakuş, O., 2013, Parasetamol ve siklooksijenaz enzim inhibisyonu, *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 30, 9-14.
- Jacob, L. S., 1996, *NMS-Pharmacology*, Prof. Dr. Sezen Koşay (Ed.), NMS Farmakoloji, 4. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 199-200.
- Kalvoda, R., 2000, *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 30, 31.
- Karadeniz, H., Gulmez, B., Sahinci, F., Erdem, A., Kaya, G. I., Unver, N., Kivcak, B., Ozsoz, M., 2003, Disposable Electrochemical Biosensor for the Detection of the Interaction Between DNA and Lycorine Based on Guanine and Adenine Signals, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 33, 295-302.
- Karanfil, A., 2020, Parasetamol İle Oluşturulmuş Deneysel Karaciğer Toksisitesi Modelinde Dekspantenol Ve Tokoferol'ün Olası Koruyucu Etkisi, Yüksek Lisans Tezi, *Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Aydın.
- Kayaalp, O., 1995, *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, Yedinci Baskı, 2.cilt., Feryal Matbaacılık, Ankara.
- Keskin, E., Ertürk, A. S., 2018, Electrochemical Determination of Paracetamol in Pharmaceutical Tablet by a Novel Oxidative Pretreated Pencil Graphite Electrode, *Ionics*, 24, 4043–4054.
- Kounaves, S. P., 1997, *Handbook of Instrumental Techniques for Analytical Chemistry*, Voltammetric Techniques, Chapter 37, 709-725.

- Koyun, O., Gorduk, S., Arvas, M. B. and Sahin, Y., 2018, Electrochemically Treated Pencil Graphite Electrodes Prepared in One Step for the Electrochemical Determination of Paracetamol, *Russian Journal of Electrochemistry*, 54 (11), 796–808.
- Kubendhiran, S., Sakthivel, R., Chen, S. M., Bhuvanenthiran, M., Chen, T. W., 2018, The Innovative Strategy for the Simultaneous Determination of Anticancer Drug Flutamide and Environmental Pollutant 4-Nitrophenol Based on Novel Carbon Black and #-Cyclodextrin Nanocomposite, *Analytical Chemistry*, 90 (10), 6283-6291. DOI: 10.1021/acs.analchem.8b00989.
- Lucas, R., Warner, T. D., Vojnovic, I., Mitchell, J. A., 2005, Cellular Mechanisms of Acetaminophen: role of cyclo-oxygenase, *FASEB J.*, 19, 635-637.
- Mart, L., 1979, Prevention of Contamination and Other Accuracy Risks in Voltammetric Trace Metal Analysis of Natural Waters, *Fresenius' Zeitschrift für Analytische Chemie*, 296, 350-357.
- Masawat, P., Liawruangrath, S., Vaneesorn, Y., Liawruangrath, B., 2002, Design and Fabrication of a Low-Cost Flow-Through Cell for the Determination of Acetaminophen in Pharmaceutical Formulations by Flow Injection Cyclic Voltammetry, *Talanta*, 58, 1221-1234.
- Metters, J. P., Kadara, R. O. and Banks, C. E., 2011, New Directions in Screen Printed Electroanalytical Sensors: An Overview of Recent Developments, *Analyst*, 136, 1067–1076.
- Mulyasuryani, A., Tjahjanto, R. T. and Andawiyah, R., 2019, Simultaneous Voltammetric Detection of Acetaminophen and Caffeine Base on Cassava Starch—Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Nanoparticle Modified Glassy Carbon Electrode, *Chemosensors*, 7,49.
- Munsterhjelm, E., 2006, Characterization of Inhibition of Platelet Function by Paracetamol and its Interaction with Diclofenac and Parecoxib, Academic Dissertation, University of Helsinki, Finland.
- Murnion, B. P., 2010, Combination Analgesics in Adults, *Australian Prescriber*, 113-115.
- Murugan, E. and Kumar, K., 2019, Fabrication of SnS/TiO<sub>2</sub>@GO Composite Coated Glassy Carbon Electrode for Concomitant Determination of Paracetamol, Tryptophan, and Caffeine in Pharmaceutical Formulations, *Analytical Chemistry*, 91, 5667–5676.
- Mülazımoğlu, İ. E., 2008, Camsı Karbon Elektrot Yüzeyine Çeşitli Flavonoid Türevlerinin Modifikasyonu, Yüzey Karakterizasyonu, Elektrokimyasal ve Spektroskopik Özelliklerinin İncelenmesi, Doktora Tezi, *Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Konya, 17-45.

- Niedziałkowski, P., Cebula, Z., Malinowska, N., Białobrzeska, W., Sobaszek, M., Ficek, M., Bogdanowicz, R., Anand, J.S., Ossowski, T., 2019, Comparison of the Paracetamol Electrochemical Determination Using Boron-Doped Diamond Electrode and Boron-Doped Carbon Nanowalls, *Biosensors and Bioelectronics*, 126, 308-314. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2018.10.063>.
- Nouri, M., Rahimnejad, M., Najafpour, G., Moghadamnia, A. A., 2020, Simultaneous Voltammetric Determination of Rizatriptan and Acetaminophen using a Carbon Paste Electrode Modified with NiFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> Nanoparticles, *Microchimica Acta*, 187, 315.
- Özcan, S., 2014, Sodyum Sülbaktamın Karbon Pasta Elektrot (CPE) Yüzeyinde Elektrokimyasal Karakterizasyonu ve Diferansiyel Puls Voltametri (DPV) ile Bakır (II) İyonu Tayininde Kullanılabilirliğinin Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, *Karamanoğlu MehmetBey Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Karaman.
- Özdemir, N., 2006, Karbon ve Metal Elektrotların Bazı Aromatik Aminlerle Elektrokimyasal Modifikasyonu ve Karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, *Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Ankara.
- Özer Özok, A., 2008, Abdominal Histerektomilerde Postoperatif İntravenöz Parasetamol İle Diklofenak Kullanımının İntravenöz Hasta Kontrollü Analjezide Morfin Tüketimi Ve Analjezi Kalitesi Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 23-26.
- Parojić, J., Karljiković-Rajić, K., Durić, Z., Jovanović, M., Ibrić, S., 2003, Development of the Second-Order Derivative UV Spectrophotometric Method for Direct Determination of Paracetamol in Urine Intended for Biopharmaceutical Characterisation of Drug Products, *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, 24 (7), 309–314.
- Patil, M. M., Shetti, N. P., Malode, S. J., Nayak, D. S., Chakklabbi, T. R., 2019, Electroanalysis of Paracetamol at Nanoclay Modified Graphite Electrode, *Science Direct Materials Today: Proceedings*, 18, 986-993.
- Perrin, D. D. and Dempsey, B., 1974, “Buffers for Ph and Metal Ion Control”, Chapman and Hall, London.
- Pinson, J. and Podvorica, F., 2005, Attachment of Organic Layers to Conductive or Semiconductive Surfaces by Reduction of Diazonium Salt, *The Royal Society of Chemistry, Chem. Soc. Rev.*, 34, 429.
- Pirol, O., 2009, Parasetamol, Oksolamin Sitrat, Fenilefrin Hidroklorür ve Klorfeniramin Maleatın YPSK Yöntemi İle Eşzamanlı Miktar Tayini, Yüksek Lisans Tezi, *Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Ankara, 9-19.
- Pollap, A., Baran, K., Kuszewska, N., Kochana, J., 2020, Electrochemical Sensing of Ciprofloxacin and Paracetamol in Environmental Water Using Titanium Sol Based Sensor, *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 878.

- Ponnaiah, S. K., Periakaruppan, P., 2018, A Glassy Carbon Electrode Modified With a Copper Tungstate and Polyaniline Nanocomposite for Voltammetric Determination of Quercetin, *Microchimica Acta*, 185, 524.
- Rosenfeld, G. C., Loose-Mitchell, D. S., 1999, BRS-Pharmacology, Sami Selçukbiricik(Ed.), Nobel Tıp Kitabevleri, 3.Baskı, İstanbul, 190.
- 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.
- Sarıkoç, S., 2009, Kil İle Modifiye Edilmiş Elektrot Kullanarak Bazı Ağır Metallerin Voltammetrik Yöntemle Tayin Edilmesi, Yüksek Lisans Tezi, *İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, İstanbul.
- Sasal, A., Tyszczyk-Rotko, K., Chojecki, M., Korona, T., Nosal-Wiercińska, A., 2020, Direct Determination of Paracetamol in Environmental Samples Using Screen-printed Carbon/Carbon Nanofibers Sensor – Experimental and Theoretical Studies, *Electroanalysis*, 32, 1-12.
- Scholz, F. (Ed.), Bond, A. M., Compton, R. G., Fiedler, D. A., Inzelt, G., Kahlert, H., Komorsky-Lovrić, Š., Lohse, H., Lovrić, M., Marken, F., Neudeck, A., Retter, U., Stojek, Z., 2010, Electroanalytical Methods, 2. Bölüm, *Springer*, 107-119.
- Shankar, S. S., Shereema, R. M., Rakhi, R. B., 2018, Electrochemical Determination of Adrenaline Using MXene/Graphite Composite Paste Electrodes, *ACS Applied Materials & Interfaces*, 10 (50), 43343-43351. DOI: 10.1021/acsami.8b11741.
- Singer, A. J., Carracio, T. R., Mofenson, H. C., 1995, The Temporal Profile of Increased Transaminase Levels in Patients With Acetaminophen-Induced Liver Dysfunction, *Annals of Emergency Medicine*, 26 (1), 49-53.
- Sirés-Sadornil, I., 2006, Electrochemical Advanced Oxidation Processes for the Removal of the Drugs Paracetamol, Clofibric Acid and Chlorophene from Waters, Doctoral Thesis, Universitat de Barcelona, Facultat de Química, Barcelona.
- Skoog, D. A., Holler, F. J., Nieman, T. A., 1998, Principles of Instrumental Analysis, *Harcourt Brace & Company*, Florida.
- Skoog, D. A., West, D. M. and Holler, F. J., 1996, Fundamentals of Analytical Chemistry, *Sounders Collage Publishing*, Orlando, Florida.
- Sonkar, P. K., Yadav, M., Prakash, K., Ganesan, V., Sankar, M., Yadav, D. K., Gupta, R., 2018, Electrochemical sensing of rifampicin in pharmaceutical samples using meso-tetrakis(4-hydroxyphenyl)porphyrinato cobalt(II) anchored carbon nanotubes, *Journal of Applied Electrochemistry*, 48, 937-946.

- Sunil Kumar Naik, T. S., Kumara Swamy, B. E., Ramamurthy, P. C., Chetankumar, K., 2020, Poly (L-leucine) Modified Carbon Paste Electrode as an Electrochemical Sensor for the Detection of Paracetamol in Presence of Folic Acid, *Materials Science for Energy Technologies*, 3, 626-632.
- Şahin, N., Durmuş, B., 2014, Romatizmal Hastalıklarda Kullanılan İlaçlar, Akademi Yayınevi, İstanbul, 1-6.
- Tavakkoli, N., Soltani, N., Shahdost-fard, F., Ramezani, M., Salavati, H., Jalali, M. R., 2018, Simultaneous Voltammetric Sensing of Acetaminophen, Epinephrine and Melatonin Using a Carbon Paste Electrode Modified With Zinc Ferrite Nanoparticles, *Microchimica Acta*, 185, 479.
- Uçar, İ., 2018, Parasetamolün Fetal Kemik Gelişimi Üzerine Olası Teratojenik Etkilerinin Araştırılması, Doktora Tezi, *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Kayseri.
- van den Berg, CMG, 1999, Determination of Trace Elements, Analysis by Electrochemical Methods. In: Grasshoff, K., Kremling, K., Ehrhardt, M. (eds), *Methods of Seawater Analysis*, Wiley-VCH, Weinheim, 302.
- Verschueren, K., 1996, Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals (3rd ed.), Van Nostrand Reinhold Co, New York, 1440-1444.
- Yılmaz, S., 2012, Uygulama Örnekleriyle Elektroanalitik Kimya, 2.cilt, Kriter Yayınları, İstanbul, 235-261.
- Wang, J., Kawde, A. N., 2001, Pencil-Based Renewable Biosensor for Label-Free Electrochemical Detection of DNA Hybridization, *Analytica Chimica Acta*, 431 (2), 219-224.
- Wang, J., Kawde, A. N., Sahlin, E., 2000, Renewable Pencil Electrodes for Highly Sensitive Stripping Potentiometric Measurements of DNA and RNA, *Analyst*, 125, 5-7.
- Wang, K., Wu, C., Wang, F., Jing, N., Jiang, G., 2019, Co/Co<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Nanoparticles Coupled with Hollow Nanoporous Carbon Polyhedrons for the Enhanced Electrochemical Sensing of Acetaminophen, *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 7, 18582-18592.
- Wester, N., Mikkladal, B. F., Varjos, I., Peltonen, A., Kalso, E., Lilius, T., Laurila, T., Koskinen, J., 2020, Disposable Nafion-Coated Single-Walled Carbon Nanotube Test Strip for Electrochemical Quantitative Determination of Acetaminophen in Finger-Prick Whole Blood Sample, *Analytical Chemistry*, 92 (19), 13017-13024.
- Zhang, Y., Jiang, X., Zhang, J., Zhang, H., Li, Y., 2019, Simultaneous Voltammetric Determination of Acetaminophen and Isoniazid using MXene Modified Screen-Printed Electrode, *Biosensors and Bioelectronics*, 130, 315-321.