



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



YENİ NESİL NANOSENSÖR TASARIMI VE ANTİPARKİNSON İLAÇ ANALİZLERİNDE KULLANIMI

Burçin BOZAL PALABIYIK

**ANALİTİK KİMYA ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Bengi USLU**

2015- ANKARA

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YENİ NESİL NANOSENSÖR TASARIMI VE
ANTİPARKİNSON İLAÇ ANALİZLERİNDE
KULLANIMI**

Burçin BOZAL PALABIYIK

**ANALİTİK KİMYA ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Bengi USLU**

**Bu araştırma Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Müdürlüğü'nün
13L3336001 proje numarası ile desteklenmiştir.**

2015-ANKARA

Ankara Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Yeni Nesil Nanosensör Tasarımı ve Antiparkinson İlaç Analizlerinde Kullanımı” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikri tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Burçin BOZAL PALABIYIK

Tarih: 11.11.2015

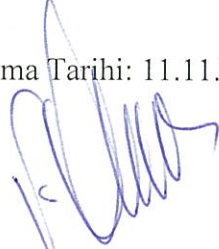
İmza:



Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Analitik Kimya Anabilim Dalı'nda Burçin BOZAL PALABIYIK tarafından hazırlanan "Yeni Nesil Nanosensör Tasarımı ve Antiparkinson İlaç Analizlerinde Kullanımı" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından DOKTORA TEZİ olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

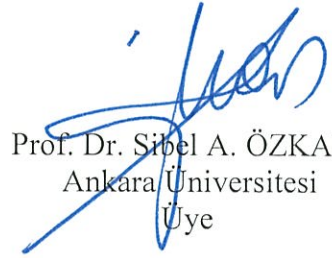
Tez Savunma Tarihi: 11.11.2015



Prof. Dr. Feyyaz ONUR
Ankara Üniversitesi
Jüri Başkanı



Doç. Dr. H. Eda ŞATANA KARA
Gazi Üniversitesi
Raportör



Prof. Dr. Sibel A. ÖZKAN
Ankara Üniversitesi
Üye



Prof. Dr. Nilgün GÜNDEN GÖĞER
Gazi Üniversitesi
Üye



Prof. Dr. Bengi USLU
Ankara Üniversitesi
Üye

Tez hakkında alınan jüri kararı Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.



Prof. Dr. Zafer KARAER
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay.....	iii
İçindekiler	iv
Önsöz	viii
Simgeler ve Kısaltmalar	x
Şekiller	xiv
Çizelgeler	xxiv

1. GİRİŞ	1
1.1. Parkinson Hastalığı ve Belirtileri	8
1.1.1. Parkinson Hastalığının Nedenleri Konusunda İleri Sürülen Görüşler	11
1.1.2. Parkinson Hastalığının Tedavisinde Kullanılan Yöntemler	12
1.1.2.1. Levodopa	13
1.1.2.2. MAO-B İnhibitörleri	14
1.1.2.3. COMT İnhibitörleri	14
1.1.2.4. Dopamin Agonistleri	15
1.1.2.4.1. Ropinirol	16
1.1.2.4.2. Pramipeksol	17
1.1.2.4.3. Piribedil	19
1.2. Tez Maddeleri ile Yapılmış Literatür Çalışmaları	20

2. GEREÇ VE YÖNTEM	31
2.1. Elektrokimya	31
2.1.1. Elektrokimyasal Hücreler	31
2.1.2. Elektrokimyasal Hücrede Akış Bölgeleri ve Tabakalar	34
2.1.3. Elektrokimyada Kullanılan Akımlar	35
2.1.4. Elektrokimyada Faradayık İşlemler	36
2.1.5. Elektrokimyasal Bir Olayda Kütle Aktarım İşlemleri	36
2.1.6. Elektrot Tepkime Hızını ve Akımını Etkileyen İşlemler ve Polarizasyon.....	38
2.1.7. Elektroanalitik Yöntemler	41
2.1.7.1. Voltametri ve Polarografi	43
2.1.7.2. Voltametrik Cihazlar	46
2.1.7.3. Voltametrik Analizde Kullanılan Elektrotlar	47
2.1.7.3.1. Referans Elektrotlar	47
2.1.7.3.2. Çalışma Elektrotları	49
2.1.7.3.2.1. Civa Elektrotlar	50
2.1.7.3.2.2. Katı Elektrotlar	52
2.1.7.3.2.3. Mikroelektrotlar	64
2.1.7.3.3. Yardımcı Elektrotlar	65
2.1.7.4. Voltametrde Kullanılan Elektrotlara Yapılan Ön İşlemler	65
2.1.7.5. Voltametrde Kullanılan Uyarma Sinyalleri	66

2.1.7.5.1. Doğrusal Taramalı Voltametri	67
2.1.7.5.2. Dönüşümlü Voltametri.....	68
2.1.7.5.3. Diferansiyel Puls Polarografisi ve Voltametrisi.....	70
2.1.7.5.4. Kare Dalga Polarografisi ve Voltametrisi	72
2.1.7.6. Sıyırma Voltametrisi	74
2.1.7.6.1. Anodik Sıyırma Voltametrisi (ASV)	77
2.1.7.6.2. Katodik Sıyırma Voltametrisi (KSV)	78
2.1.7.6.3. Potansiyometrik Sıyırma Voltametrisi (PSV).....	79
2.1.7.6.4. Adsorptif Sıyırma Voltametrisi (AdSV)	80
2.2. Nanosensörler.....	81
2.2.1. Karbon Nanotüpler	83
2.2.2. Çinko Oksit Nanopartiküller	86
2.2.3. Demir (III) Oksit Nanopartiküller	87
2.2.4. Titanyum Oksit Nanopartiküller	88
2.2.5. Altın Nanopartiküller	89
2.2.6. Gümüş Nanopartiküller	90
2.2.7. Elmas Nanopartiküller	91
2.3. Validasyon	92
2.3.1. Özgünlük	94
2.3.2. Seçicilik.....	94
2.3.3. Doğrusallık.....	95
2.3.4. Duyarlılık	96
2.3.5. Çalışma Aralığı	97
2.3.6. Teşhis Sınırı (TS).....	97
2.3.7. Tayin Alt Sınırı (TAS)	98
2.3.8. Doğruluk	98
2.3.9. Kesinlik	100
2.3.10. Sağlamlık	102
2.3.11. Tutarlılık.....	102
2.3.12. Stabilité	103
2.4. Deneylerde Kullanılan Araç ve Gereçler	104
2.4.1. Deneylerde Kullanılan Kimyasal Maddeler	105
2.4.2. Voltametrik Analizlerde Kullanılacak Çözeltilerin Hazırlanması	106
2.4.2.1. Destek Elektrolitlerinin Hazırlanışları	106
2.4.2.2. Standart Maddelerin Stok Çözeltilerinin Hazırlanması	107
2.4.2.3. Tablet Çözeltilerinin Hazırlanması	108
2.4.2.4. Geri Kazanım Çalışmaları için Çözeltilerin Hazırlanışı	109
2.4.2.5. Karbon nanotüp Süspansiyonunun Hazırlanışı	109
2.4.2.6. Karbon Pasta Elektrot Hazırlanışı.....	109
3. BULGULAR	110
3.1. Ropinirol'un Camsı Karbon Elektrotta Yapılan Voltametrik Çalışmaları.....	110
3.1.1. Ropinirol'un Camsı Karbon Elektrot ile Yapılan Dönüşümlü Voltametri Çalışmaları	110
3.1.2. Ropinirol'un Camsı Karbon Elektrot ile Yapılan Diferansiyel Puls Voltametrisi Çalışmaları	118
3.1.3. Ropinirol'un Camsı Karbon Elektrot ile Yapılan Kare Dalga Voltametrisi Çalışmaları	122

3.1.4. Ropinirol için Camsı Karbon Elektrot ile Yapılan Analiz Çalışmaları.....	126
3.1.5. Ropinirol için Camsı Karbon Elektrot ile Geliştirilen Yöntemlerin Tabletlere Uygulanması ve Geri Kazanım Çalışmaları.....	131
3.2. Ropinirol'un Modifiye Karbon Pasta Elektrotta Yapılan Voltametrik Çalışmaları	133
3.2.1. Ropinirol'un Modifiye Karbon Pasta Elektrot ile Yapılan Dönüşümlü Voltametri Çalışmaları	137
3.2.2. Ropinirol'un Modifiye Karbon Pasta Elektrot ile Yapılan Diferansiyel Puls Voltametrisi Çalışmaları	144
3.2.3. Ropinirol'un Karbon Pasta Elektrot ile Yapılan Kare Dalga Voltametrisi Çalışmaları	147
3.2.4. Ropinirol için Modifiye Karbon Pasta Elektrot ile Yapılan Analiz Çalışmaları	151
3.2.5. Modifiye Karbon Pasta Elektrot Kullanılarak Geliştirilen Yöntemlerin Ropinirol İçeren Tabletlere Uygulanması ve Geri Kazanım Çalışmaları	157
3.2.6. Modifiye Karbon Pasta Elektrot Kullanılarak Geliştirilen Yöntemler ile Yapılan Girişim Çalışmaları	158
3.3. Pramipeksol'un Camsı Karbon Elektrotta Yapılan Voltametrik Çalışmaları ...	159
3.3.1. Pramipeksol'un Camsı Karbon Elektrot ile Yapılan Dönüşümlü Voltametri Çalışmaları	159
3.3.2. Pramipeksol'un Camsı Karbon Elektrot ile Yapılan Diferansiyel Puls Voltametrisi Çalışmaları	167
3.3.3. Pramipeksol'un Camsı Karbon Elektrot ile Yapılan Kare Dalga Voltametrisi Çalışmaları	170
3.3.4. Pramipeksol için Camsı Karbon Elektrot ile Yapılan Analiz Çalışmaları.....	174
3.3.5. Pramipeksol için Camsı Karbon Elektrot ile Geliştirilen Yöntemlerin Tabletlere Uygulanması ve Geri Kazanım Çalışmaları	177
3.4. Pramipeksol'un Modifiye Camsı Karbon Elektrotta Yapılan Voltametrik Çalışmaları	178
3.4.1. Pramipeksol'un Modifiye Camsı Karbon Elektrot ile Yapılan Dönüşümlü Voltametri Çalışmaları	180
3.4.2. Pramipeksol'un Modifiye Camsı Karbon Elektrot ile Yapılan Diferansiyel Puls Voltametrisi Çalışmaları	187
3.4.3. Pramipeksol'un Modifiye Camsı Karbon Elektrot ile Yapılan Kare Dalga Voltametrisi Çalışmaları	190
3.4.4. Pramipeksol için Modifiye Camsı Karbon Elektrot ile Yapılan Analiz Çalışmaları	192
3.4.5. Pramipeksol için Modifiye Camsı Karbon Elektrot ile Geliştirilen Yöntemlerin Tablet Formülasyonlarına Uygulanması ve Geri Kazanım Çalışmaları	196
3.4.6. Pramipeksol için Modifiye Camsı Karbon Elektrot ile Yapılan Model İlaç Çalışmaları	198
3.4.7. Modifiye Camsı Karbon Elektrot Kullanılarak Geliştirilen Yöntem ile Yapılan Girişim Çalışmaları	199
3.5. Piribedil'in Karbon Bazlı Katı Elektrotlarla Yapılan Voltametrik Çalışmaları	200
3.5.1. Piribedil'in Edge Plane Pirolitik Grafit ve Bor ile Katkılandırılmış Elmas Elektrot ile Yapılan Dönüşümlü Voltametri Çalışmaları.....	201
3.5.2. Piribedil'in Edge Plane Pirolitik Grafit ve Bor ile Katkılandırılmış Elmas Elektrot ile Yapılan Diferansiyel Puls Voltametrisi Çalışmaları	213

3.5.3. Piribedil'in Edge Plane Pirolitik Grafit ve Bor ile Katkılandırılmış Elmas Elektrot ile Yapılan Kare Dalga Voltametrisi Çalışmaları	218
3.5.4. Piribedil için Bor ile Katkılandırılmış Elmas Elektrot ile Yapılan Analiz Çalışmaları	222
3.5.5. Piribedil için Bor ile Katkılandırılmış Elmas Elektrot ile Geliştirilen DPV Yönteminin Tabletlere Uygulanması ve Geri Kazanım Çalışmaları	225
3.5.6. Bor ile Katkılandırılmış Elmas Elektrot Kullanılarak Geliştirilen Yöntem ile Yapılan Girişim Çalışmaları	226
4. TARTIŞMA	227
5. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	242
ÖZET.....	245
SUMMARY	246
KAYNAKLAR	247
ÖZGEÇMİŞ.....	266

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Anabilim Dalı'na adım attığım ilk günden itibaren akademik kariyerimde yönümü çizen, yüksek lisans ve doktora eğitimimin her aşamasında bilimsel desteğini, diğer zamanlarda da manevi desteğini benden esirgemeyen ve öğrencisi olmaktan gurur duyduğum danışman hocam Prof. Dr. Bengi USLU'ya en içten teşekkürlerimi sunarım.

Kıymetli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak çalışmalarımın her safhasında bana destek veren değerli hocam Prof. Dr. Sibel ÖZKAN'a teşekkürlerimi sunmayı borç bilirim.

Anabilim dalımızın birbirinden değerli öğretim üyelerine yardımları ve destekleri nedeniyle teşekkür ederim. Doktora öğrenimime değerli katkılar sağlayan ve bu süre zarfında bana sıcak bir aile ortamı sağlayan bölümümüzün araştırma görevlileri Burcu DOĞAN-TOPAL, Nurgül KARADAŞ-BAKIRHAN, Mehmet GÜMÜŞTAŞ, Sevinç TUNÇAĞIL, Özgür ÜSTÜNDAĞ, M. Gökhan ÇAĞLAYAN, Engin ER, Z. Ceren ERTEKİN-ÖZKAN'a ve sevgili Ayşen GÜMÜŞTAŞ'a teşekkür ederim.

Doktora çalışmalarım sırasında bana burs desteği veren TÜBİTAK-Bilim İnsanı Destekleme Daire Başkanlığı'na (BİDEB) teşekkür ederim.

Akademik hayatıma başladığımda tanıştığım ve hayatımda önemli bir yere sahip olan artık aynı şehirde yaşamamak da desteğini her daim hissettiğim değerli dostum Ahu DEMİRTAŞ'a çok teşekkür ederim. Kendileri uzakta olsa da, yüksek lisans ve doktora eğitimim boyunca manevi desteklerini hep yanımda hissettiğim, her zor anımda bana yardımcı olan ve bu zorlu süreci daha kolay tamamlamamı sağlayan

biricik aileme sonsuz teŖekk rlerimi sunarım. Son olarak doktora çalışmalarım sırasında beni hiç yalnız bırakmayan, her konuda büyük fedakarlık ve anlayış gösteren değerli eşime sonsuz teŖekk r ederim.

SİMGELER VE KISALTMALAR

α	Alfa (transfer katsayısı)
A	Amper
AAAD	L-aromatik amino asit dekarboksilaz
AdSDPV	Adsorpsif sıyırma diferansiyel puls voltametrisi
AdSKDV	Adsorpsif sıyırma kare dalga voltametrisi
ASV	Anodik sıyırma voltametrisi
BDDE	Bor ile katkılanırılmış elmas elektrot
BH	Bağıl hata
BR	Britton-Robinson
BSS	Bağıl standart sapma
CKE	Camsı karbon elektrot
cm	Santimetre
C_o	O parçacığının derişimi
COMT	Kateşol-O-metiltransferaz
C_{ox}	Yükseltgeyicinin derişimi
CYP	Sitokrom
ÇDKNT	Çok duvarlı karbon nanotüp
DAD	Diod-array dedektör
DBP	Dibütilftalat
DEX	Dekspramipeksol
DMF	Dimetilformamid
DNA	Deoksiribonükleik asit
D_o	O parçacığının difüzyon katsayısı
DOP	Dioktilftalat

DPV	Diferansiyel puls voltametrisi
DV	Dönüşümlü voltametri
E^0	Standart potansiyel
$E_{1/2}$	Yarı dalga potansiyeli
ED	Elektrokimyasal dedektör
EIS	Elektrokimyasal impedans spektroskopisi
E_p	Pik potansiyeli
EPPGE	Edge plane pirolitik grafit elektrot
ERGONR	Elektrokimyasal olarak indirgenmiş grafen oksit nanorod
ESI	Elektrosprey iyonizasyon
E_{sq}	Dalga döngüsünün potansiyeli
F	Faraday sabiti
$f\text{ÇDKNT}$	-COOH ile fonksiyonlandırılmış çok duvarlı karbon nanotüp
FDA	Food and Drug Agency (Gıda ve İlaç Kurumu)
g	Gram
GK	Gaz kromatografisi
GR	Grafen
HT	Hidroksitriptamin
Hz	Hertz
I_c	Yükleyici akım
ICH	Uluslararası Harmonizasyon Konferansı
I_d	Difüzyon akımı
I_f	Faradayik akım
i.d.	İç çap
i_p	Pik akımı
$J_o(x,t)$	O parçacığının akısı
k^0	Hız sabiti
KDV	Kare dalga voltametrisi
KNT	Karbon nanotüp

KPE	Karbon pasta elektrot
KRE	Kalomel referans elektrot
KS	Kütle spektroskopisi
L	Litre
LED	Light Emitting Diode (Işık Yayan Diyot)
<i>m</i>	Eğim
M	Molar
μ A	Mikroamper
MAO-B	Monoamin oksidaz B
mg	Miligram
μ g	Mikrogram
mL	Mililitre
μ L	Mikrolitre
mm	Milimetre
mM	Milimolar
μ m	Mikrometre
MPP ⁺	1-metil-4-fenilpiridinyum
MPTP	Metil-4-fenil-1, 2, 3, 6 tetrahidropiridin
ms	Milisaniye
μ s	Mikrosaniye
mV	Milivolt
<i>n</i>	Elektron sayısı/Veri sayısı
η	Elektrodun aşırı gerilimi
NAF	Nafyon
ng	Nanogram
nm	Nanometre
O	Yükseltgenme
PD	Piribedil
PSV	Potansiyometrik Sıyırma Voltametrisi

R	Gaz Sabiti
R	İndirgenme
r	Korelasyon katsayısı
s	Saniye
SHE	Standart hidrojen elektrot
SK	Sıvı Kromatografisi
ss	Standart Sapma
t	Zaman
T	Kelvin cinsinden sıcaklık
$t_{1/2}$	Yarı ömür
TAS	Tayin alt sınırı
TDKNT	Tek duvarlı karbon nanotüp
t_M	Analiz edilen metalin yükseltgenmesi için gereken zaman
t_m	Ölçüm aralığı
T_{max}	Azami derişim
TPB	Tetrafenilborat
TRAP	Titreme, rijidite, akinezi, postürel instabilite
TS	Teşhis Sınırı
t_{sq}	Dalga döngüsünün süresi
UPSK	Ultra performanslı sıvı kromatografisi
USP	United States Pharmacopeia (Birleşik Devletler Farmakopesi)
UV	Ultraviyole
v	Tarama hızı
V	Volt
YPİTK	Yüksek performanslı ince tabaka kromatografisi
YPSK	Yüksek performanslı sıvı kromatografisi

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Elektrokimyasal hücre şeması	32
Şekil 2.2. Elektrot yüzeyi ile çözelti arasındaki tabakalar.	34
Şekil 2.3. Elektrokimyasal yöntemlerin sınıflandırılması.....	42
Şekil 2.4. Polarogram.	44
Şekil 2.5. Camsı karbon elektrodun yapısı	56
Şekil 2.6. Kalem grafit elektrodun şematik gösterimi	57
Şekil 2.7. Perde baskılı elektrodun şematik gösterimi	58
Şekil 2.8. Karbon fiber elektrodun şematik gösterimi	59
Şekil 2.9. Fullerenin yapısı	60
Şekil 2.10. Bor ile katkılandırılmış elmas elektrodun yapısı	61
Şekil 2.11. Karbon pasta elektrodun şematik gösterimi	62
Şekil 2.12. Voltametrizde kullanılan uyarma sinyalleri	67
Şekil 2.13. Tipik bir dönüşümlü voltamogram.	69
Şekil 2.14. Diferansiyel puls polarografisinde uyarma sinyali	70
Şekil 2.15. Kare dalga voltametrisinde uyarma sinyali	73
Şekil 2.16. Grafenin yapısı	84
Şekil 2.17. Karbon nanotüplerin yapısı	85
Şekil 2.18. Altın kolloidlerin boyutlarına göre renkleri.....	90
Şekil 2.19. Gümüş kolloidlerin boyutlarına göre renkleri	91
Şekil 3.1. Ropinirol'ün kimyasal yapısı.....	110
Şekil 3.2. 4×10^{-5} M ropinirol'ün 0,1 M (a) ve 0,5 M (b) H_2SO_4 içerisinde elde edilen dönüşümlü voltamogramları. Tarama hızı: 100 mV s^{-1}	111
Şekil 3.3. 4×10^{-5} M ropinirol'ün pH 2,0 (a), 3,0 (b), 6,0 (c), 7,0 (d) ve 8,0 (e) fosfat tamponları içerisinde elde edilen dönüşümlü voltamogramları. Tarama hızı: 100 mV s^{-1} ...	112

Şekil 3.4. 4×10^{-5} M ropinirol'ün pH 3,7 (a), 4,7 (b) ve 5,7 (c) asetat tamponları içerisinde elde edilen dönüşümlü voltamogramları. Tarama hızı: 100 mVs^{-1}	112
Şekil 3.5. 4×10^{-5} M ropinirol'ün pH 2,0 (a), 3,0 (b), 4,0 (c), 5,0 (d), 6,0 (e), 7,0 (f), 8,0 (g), 9,0 (h), 10,0 (i), 11,0 (j) ve 12,0 (k) BR tamponları içerisinde elde edilen dönüşümlü voltamogramları. Tarama hızı: 100 mV s^{-1}	114
Şekil 3.6. 4×10^{-5} M ropinirol'ün dönüşümlü voltamogramlarına göre farklı pH değerlerinin pik 1 (A ve B) ve pik 2 (C ve D) için pik potansiyeli ve pik akımı üzerine etkisini gösteren eğriler. Tarama hızı: 100 mV s^{-1} . (Δ): BR tamponu, (□): Asetat tamponu, (◇): H_2SO_4 , (○): Fosfat tamponu	115
Şekil 3.7. 0,1 M H_2SO_4 içinde 8×10^{-5} M ropinirol'ün $5 - 750 \text{ mV s}^{-1}$ aralığında tarama hızının kare kökü ile pik akımı (A) ve tarama hızının logaritması ile pik akımının logaritması (B) arasındaki ilişkiyi gösteren eğriler	116
Şekil 3.8. 8×10^{-5} M ropinirol için pik 1'e ait pH 7,0 BR tamponu içerisinde $5 - 500 \text{ mV s}^{-1}$ tarama hızlarında elde edilen dönüşümlü voltamogramlarına ait $i_p - v^{1/2}$ (A) ve $\log v - \log i_p$ (B) grafikleri.	118
Şekil 3.9. 8×10^{-5} M ropinirol için pik 2'ye ait pH 7,0 BR tamponu içerisinde $5 - 500 \text{ mV s}^{-1}$ tarama hızlarında elde edilen dönüşümlü voltamogramlarına ait $i_p - v^{1/2}$ (A) ve $\log v - \log i_p$ (B) grafikleri	118
Şekil 3.10. 4×10^{-5} M ropinirol'ün 0,1 M (a) ve 0,5 M (b) H_2SO_4 içerisinde elde edilen DP voltamogramları	119
Şekil 3.11. 4×10^{-5} M ropinirol'ün pH 2,0 (a), 3,0 (b), 6,0 (c), 7,0 (d) ve 8,0 (e) fosfat tamponları içerisinde elde edilen DP voltamogramları	120
Şekil 3.12. 4×10^{-5} M ropinirol'ün pH 3,7 (a), 4,7 (b) ve 5,7 (c) asetat tamponları içerisinde elde edilen DP voltamogramları	120
Şekil 3.13. 4×10^{-5} M ropinirol'ün pH 2,0 (a), 3,0 (b), 4,0 (c), 5,0 (d), 6,0 (e), 7,0 (f), 8,0 (g), 9,0 (h), 10,0 (i), 11,0 (j) ve 12,0 (k) BR tamponları içerisinde elde edilen DP voltamogramları	121
Şekil 3.14. 4×10^{-5} M ropinirol'ün farklı pH değerlerindeki DP voltamogramlarına göre pik 1 (A ve B) ve pik 2 (C ve D) için pik potansiyeli ve pik akımı üzerine etkisini gösteren eğriler. (Δ): BR tamponu, (□): Asetat tamponu, (◇): H_2SO_4 , (○): Fosfat tamponu	122
Şekil 3.15. 4×10^{-5} M ropinirol'ün 0,1 M (a) ve 0,5 M (b) H_2SO_4 içerisinde elde edilen KD voltamogramları	123
Şekil 3.16. 4×10^{-5} M ropinirol'ün pH 2,0 (a), 3,0 (b), 6,0 (c), 7,0 (d) ve 8,0 (e) fosfat tamponları içerisinde elde edilen KD voltamogramları	124
Şekil 3.17. 4×10^{-5} M ropinirol'ün pH 3,7 (a), 4,7 (b) ve 5,7 (c) asetat tamponları içerisinde elde edilen KD voltamogramları	124
Şekil 3.18. 4×10^{-5} M ropinirol'ün pH 2,0 (a), 3,0 (b), 4,0 (c), 5,0 (d), 6,0 (e), 7,0 (f), 8,0 (g), 9,0 (h), 10,0 (i), 11,0 (j) ve 12,0 (k) BR tamponları	

içerisinde elde edilen KD voltamogramları	125
Şekil 3.19. 4×10^{-5} M ropinirol'ün KD voltamogramlarına göre pik 1 (A ve B) ve pik 2 (C ve D) için pik potansiyeli ve pik akımı üzerine farklı pH değerlerinin etkisini gösteren eğriler. (Δ): BR tamponu, ($\square$): Asetat tamponu, ($\diamond$): H_2SO_4 , ($\circ$): Fosfat tamponu	126
Şekil 3.20. 0,1 M H_2SO_4 içerisinde ropinirol'ün bazı derişimlerindeki DPV (A) ve KDV (B) eğrileri. 1) Destek; 2) 2×10^{-5} M; 3) 4×10^{-5} M; 4) 6×10^{-5} M; 5) 8×10^{-5} M; 6) 1×10^{-4} M; 7) 2×10^{-4} M.....	127
Şekil 3.21. Ropinirol'ün sırasıyla $8 \times 10^{-6} - 2 \times 10^{-4}$ M ve $4 \times 10^{-6} - 2 \times 10^{-4}$ M derişim aralığında 0,1 M H_2SO_4 içerisinde DPV (A) ve KDV (B) teknikleri ile elde edilen kalibrasyon grafikleri.....	128
Şekil 3.22. pH 7,0 BR tamponu içerisinde ropinirol'ün artan derişimlerindeki DPV (A) ve KDV (B) ile elde edilen voltamogramları. 1) Destek; 2) 2×10^{-5} M; 3) 4×10^{-5} M; 4) 6×10^{-5} M.....	130
Şekil 3.23. Ropinirol'e ait pik 2 için sırasıyla $2 \times 10^{-6} - 6 \times 10^{-5}$ M ve $4 \times 10^{-6} - 6 \times 10^{-5}$ M derişim aralığında pH 7,0 BR tamponu içerisinde DPV (A) ve KDV (B) teknikleri ile elde edilen kalibrasyon grafikleri.....	130
Şekil 3.24. $1,68 \times 10^{-4}$ M ropinirol'ün %70 (1), %65 (2), %75 (3), %60 (4), %55 (5) oranında grafit içeren karbon pasta ve camısı karbon (6) elektrotta elde edilen iki boyutlu (A) ve üç boyutlu (B) DP voltamogramları.....	133
Şekil 3.25. $1,68 \times 10^{-4}$ M ropinirol'ün elmas (1), Fe_2O_3 (2), ZnO (3), TiO_2 (4) nanopartiküller ve fÇDKNT (5) içeren karbon pasta elektrotta elde edilen iki boyutlu (A) ve üç boyutlu (B) DP voltamogramları.....	134
Şekil 3.26. $3,36 \times 10^{-5}$ M ropinirol'ün elektrot yüzeyine farklı damlatma miktarlarına göre AdSDPV ile elde edilen pik 2'ye ait akım değerlerini gösteren grafik.....	136
Şekil 3.27. $3,36 \times 10^{-5}$ M ropinirol'ün KPE (1), Fe_2O_3 /KPE (2), fÇDKNT/KPE (3) ve fÇDKNT/ Fe_2O_3 /KPE (4) ile elde edilen DP voltamogramları	136
Şekil 3.28. Modifiye edilmemiş KPE (A), fÇDKNT/KPE (B), Fe_2O_3 /KPE (C) ve fÇDKNT/ Fe_2O_3 /KPE (D) için taramalı elektron mikroskobu görüntüleri	136
Şekil 3.29. $1,68 \times 10^{-4}$ M ropinirol'ün pH 2,0 (a), 3,0 (b), 6,0 (c), 7,0 (d) ve 8,0 (e) fosfat tamponları içerisinde elde edilen dönüşümlü voltamogramları. Tarama hızı: 100 mV s^{-1}	138
Şekil 3.30. $1,68 \times 10^{-4}$ M ropinirol'ün pH 3,7 (a), 4,7 (b) ve 5,7 (c) asetat tamponları içerisindeki dönüşümlü voltamogramları. Tarama hızı: 100 mV s^{-1}	139
Şekil 3.31. $1,68 \times 10^{-4}$ M ropinirol'ün pH 9,0 (a), 9,2 (b), 9,4 (c), 9,6 (d), 9,8 (e), 10,0 (f) borat tamponları içerisinde elde edilen dönüşümlü voltamogramları. Tarama hızı: 100 mV s^{-1}	140
Şekil 3.32. $1,68 \times 10^{-4}$ M ropinirol'ün dönüşümlü voltamogramlarına göre pik 1 (A ve B) ve pik 2 (C ve D) için pik potansiyeli ve pik akımı üzerine farklı pH	

değerlerinin etkisini gösteren eğriler. (Δ): Borat tamponu, (○): Asetat tamponu, (□): Fosfat tamponu	141
Şekil 3.33. $1,34 \times 10^{-4}$ M ropinirol'e ait pik 1 (A) ve pik 2 (B) için $f\text{ÇDKNT/Fe}_2\text{O}_3\text{NP/KPE}$ ile pH 6,0 fosfat tamponu içerisinde $5 - 500 \text{ mV s}^{-1}$ tarama hızlarında elde edilen dönüşümlü voltamogramlarına ait $i_p - v^{1/2}$ grafikleri.....	142
Şekil 3.34. $1,34 \times 10^{-4}$ M ropinirol'ün pik 1 (A) ve pik 2 (B) için $f\text{ÇDKNT/Fe}_2\text{O}_3\text{NP/KPE}$ ile pH 6,0 fosfat tamponu içerisinde $5 - 500 \text{ mV s}^{-1}$ tarama hızlarında elde edilen dönüşümlü voltamogramlarına ait $\log v - \log i_p$ grafikleri	143
Şekil 3.35. $1,34 \times 10^{-4}$ M ropinirol'ün pik 1 (A) ve pik 2 (B) için $f\text{ÇDKNT/Fe}_2\text{O}_3\text{NP/KPE}$ ile pH 6,0 fosfat tamponu içerisinde $5 - 500 \text{ mV s}^{-1}$ tarama hızlarında elde edilen dönüşümlü voltamogramlarına ait $E_p - \log i_p$ grafikleri	143
Şekil 3.36. $1,68 \times 10^{-4}$ M ropinirol'ün $f\text{ÇDKNT/Fe}_2\text{O}_3\text{NP/KPE}$ ile DPV tekniği kullanılarak fosfat tamponu içerisinde çeşitli pH değerlerinde elde edilen voltamogramları. (1) pH 2,0; (2) pH 3,0; (3) pH 6,0; (4) pH 7,0; (5) pH 8,0 fosfat tamponu	144
Şekil 3.37. $1,68 \times 10^{-4}$ M ropinirol'ün $f\text{ÇDKNT/Fe}_2\text{O}_3\text{NP/KPE}$ ile DPV tekniği kullanılarak asetat tamponu içerisinde çeşitli pH değerlerinde elde edilen voltamogramları. (1) pH 3,7; (2) pH 4,7; (3) pH 5,7 asetat tamponu	145
Şekil 3.38. $1,68 \times 10^{-4}$ M ropinirol'ün $f\text{ÇDKNT/Fe}_2\text{O}_3\text{NP/KPE}$ ile DPV tekniği kullanılarak borat tamponu içerisinde çeşitli pH değerlerinde elde edilen iki boyutlu (A) ve üç boyutlu (B) voltamogramları. (1) pH 9,0; (2) pH 9,2; (3) pH 9,4; (4) pH 9,6; (5) pH 9,8; (6) pH 10,0 borat tamponu	146
Şekil 3.39. $1,68 \times 10^{-4}$ M ropinirol'ün DP voltamogramlarına göre pik 1 (A ve B) ve pik 2 (C ve D)'ye ait pik potansiyeli ve pik akımı üzerine farklı pH değerlerinin etkisini gösteren eğriler. (Δ): Borat tamponu, (○): Asetat tamponu, (□): Fosfat tamponu	147
Şekil 3.40. $1,68 \times 10^{-4}$ M ropinirol'ün $f\text{ÇDKNT/Fe}_2\text{O}_3\text{NP/KPE}$ ile KDV tekniği kullanılarak fosfat tamponu içerisinde çeşitli pH değerlerinde elde edilen voltamogramları. (1) pH 2,0; (2) pH 3,0; (3) pH 6,0; (4) pH 7,0; (5) pH 8,0 fosfat tamponu	148
Şekil 3.41. $1,68 \times 10^{-4}$ M ropinirol'ün $f\text{ÇDKNT/Fe}_2\text{O}_3\text{NP/KPE}$ ile KDV tekniği kullanılarak asetat tamponu içerisinde çeşitli pH değerlerinde elde edilen voltamogramları. (1) pH 3,7; (2) pH 4,7; (3) pH 5,7 asetat tamponu	148
Şekil 3.42. $1,68 \times 10^{-4}$ M ropinirol'ün $f\text{ÇDKNT/Fe}_2\text{O}_3\text{NP/KPE}$ ile KDV tekniği kullanılarak borat tamponu içerisinde çeşitli pH değerlerinde elde edilen iki boyutlu (A) ve üç boyutlu (B) voltamogramları. (1) pH 9,0; (2) pH 9,2; (3) pH 9,4; (4) pH 9,6; (5) pH 9,8; (6) pH 10,0 borat tamponu	149
Şekil 3.43. $1,68 \times 10^{-4}$ M ropinirol'ün KD voltamogramlarına göre pik 1 (A ve B) ve pik 2 (C ve D) için pik potansiyeli ve pik akımı üzerine farklı pH değerlerinin etkisini gösteren eğriler. (Δ): Borat tamponu, (○): Asetat tamponu, (□): Fosfat tamponu ...	150
Şekil 3.44. $3,36 \times 10^{-6}$ M ropinirol'ün AdSDPV ile elde edilen pik 1 (A ve B) pik 2	

(C ve D)'ye ait biriktirme potansiyeline karşı akım (60 s) ve biriktirme süresine karşı akım (0 V) grafikleri	152
Şekil 3.45. $3,36 \times 10^{-5}$ M ropinirol'ün KDV ile elde edilen pik 1 (A, B ve C) ve pik 2 (C, D ve E)'ye ait basamak potansiyeline karşı akım; puls yüksekliğine karşı akım; frekansa karşı akım grafikleri.....	153
Şekil 3.46. $3,36 \times 10^{-7}$ M ropinirol'ün AdSKDV ile elde edilen pik 1 (A ve B) ve pik 2 (C ve D)'ye ait biriktirme potansiyeline karşı akım (60 s) ve biriktirme süresine karşı akım (0 V) grafikleri	154
Şekil 3.47. Ropinirol'ün bazı derişimlerdeki AdSDPV (A) ve AdSKDV (B) ile elde edilen voltamogramları. 1) Destek; 2) $6,72 \times 10^{-8}$ M; 3) $1,34 \times 10^{-7}$ M; 4) $2,01 \times 10^{-7}$ M; 5) $2,68 \times 10^{-7}$ M; 6) $3,36 \times 10^{-7}$ M.....	155
Şekil 3.48. Ropinirol'ün $2,01 \times 10^{-8} - 6,72 \times 10^{-7}$ M derişim aralığında pik 1 (A) ve $2,68 \times 10^{-8} - 3,36 \times 10^{-7}$ M derişim aralığında pik 2 (B)'ye ait AdSDPV tekniğı ile elde edilen kalibrasyon grafikleri.....	155
Şekil 3.49. Ropinirol için $2,01 \times 10^{-8} - 6,72 \times 10^{-7}$ M derişim aralığında pik 1 (A) ve pik 2 (B) 'ye ait AdSKDV tekniğı ile elde edilen kalibrasyon grafikleri.....	156
Şekil 3.50. Pramipeksol'ün kimyasal yapısı	159
Şekil 3.51. 1×10^{-5} M pramipeksol'ün 0,1 M (a) ve 0,5 M (b) H_2SO_4 içerisinde elde edilen dönüşümlü voltamogramları. Tarama hızı: 100 mV s^{-1}	160
Şekil 3.52. 1×10^{-5} M pramipeksol'ün pH 2,0 (a), 3,0 (b), 6,0 (c), 7,0 (d) ve 8,0 (e) fosfat tamponları içerisinde elde edilen dönüşümlü voltamogramları. Tarama hızı: 100 mV s^{-1}	161
Şekil 3.53. 1×10^{-5} M pramipeksol'ün pH 3,7 (a), 4,7 (b) ve 5,7 (c) asetat tamponları içerisinde elde edilen dönüşümlü voltamogramları. Tarama hızı: 100 mV s^{-1}	162
Şekil 3.54. 1×10^{-5} M pramipeksol'ün pH 2,0 (a), 3,0 (b), 4,0 (c), 5,0 (d), 6,0 (e), 7,0 (f), 8,0 (g), 9,0 (h), 10,0 (i) ve 11,0 (j) BR tamponları içerisinde elde edilen dönüşümlü voltamogramları. Tarama hızı: 100 mV s^{-1}	163
Şekil 3.55. 1×10^{-5} M pramipeksol'ün farklı pH değerlerinin dönüşümlü voltamogramlara göre pik potansiyeli (A) ve pik akımı (B) üzerine etkisini gösteren eğriler. Tarama hızı: 100 mV/s . (Δ): BR tamponu, ($\circ$): Asetat tamponu, ($\square$): H_2SO_4 , ($\diamond$): Fosfat tamponu	165
Şekil 3.56. pH 2,0 BR tamponu içinde 1×10^{-5} M pramipeksol'ün $5 - 500 \text{ mV s}^{-1}$ aralığında tarama hızının kare kökü ile pik akımı (A), tarama hızının logaritması ile pik akımının logaritması (B) ve tarama hızının logaritması ile pik potansiyeli (C) arasındaki ilişkiyi gösteren eğriler.....	166
Şekil 3.57. 1×10^{-5} M pramipeksol'ün 0,5 M (1) ve 0,1 M (2) H_2SO_4 içerisinde elde edilen DP voltamogramları	167
Şekil 3.58. 1×10^{-5} M pramipeksol'ün pH 2,0 (1), 3,0 (2), 6,0 (3), 7,0 (4) ve	

8,0 (5) fosfat tamponları içerisinde elde edilen DP voltamogramları	168
Şekil 3.59. 1×10^{-5} M pramipeksol'ün pH 3,7 (1), 4,7 (2) ve 5,7 (3) asetat tamponları içerisinde elde edilen DP voltamogramları	168
Şekil 3.60. 1×10^{-5} M pramipeksol'ün pH 2,0 (1), 3,0 (2), 4,0 (3), 5,0 (4), 6,0 (5), 7,0 (6), 8,0 (7), 9,0 (8), 10,0 (9), 11,0 (10) ve 12,0 (11) BR tamponları içerisinde elde edilen DP voltamogramları	169
Şekil 3.61. 1×10^{-5} M pramipeksol'ün farklı pH değerlerinde elde edilen DP voltamogramlarına göre pik potansiyeli (A) ve pik akımı (B) üzerine etkisini gösteren eğriler. (Δ): BR tamponu, (○): Asetat tamponu, (□): H_2SO_4 , (◇): Fosfat tamponu	170
Şekil 3.62. 1×10^{-5} M pramipeksol'ün 0,5 M H_2SO_4 (1) ve 0,1 M H_2SO_4 (2) içerisinde elde edilen KD voltamogramları	171
Şekil 3.63. 1×10^{-5} M pramipeksol'ün pH 2,0 (1), 3,0 (2), 6,0 (3), 7,0 (4) ve 8,0 (5) fosfat tamponları içerisinde elde edilen KD voltamogramları	171
Şekil 3.64. 1×10^{-5} M pramipeksol'ün pH 3,7 (1), 4,7 (2) ve 5,7 (3) asetat tamponları içerisinde elde edilen KD voltamogramları	172
Şekil 3.65. 1×10^{-5} M pramipeksol'ün pH 2,0 (1), 3,0 (2), 4,0 (3), 5,0 (4), 6,0 (5), 7,0 (6), 8,0 (7), 9,0 (8), 10,0 (9), 11,0 (10) ve 12,0 (11) BR tamponları içerisinde elde edilen iki boyutlu (A) ve üç boyutlu (B) KD voltamogramları	173
Şekil 3.66. 1×10^{-5} M pramipeksol'ün farklı pH değerlerinin KD voltamogramlarına göre pik potansiyeli (A) ve pik akımı (B) üzerine etkisini gösteren eğriler. (Δ): BR tamponu, (○): Asetat tamponu, (□): H_2SO_4 , (◇): Fosfat tamponu	174
Şekil 3.67. 1×10^{-6} M pramipeksol'ün AdSDPV (A ve B) ve AdSKDV (C ve D) ile elde edilen biriktirme potansiyeline karşı akım (60 s) ve biriktirme süresine karşı akım (0 V) grafikleri	175
Şekil 3.68. pH 2,0 BR tamponu içerisinde pramipeksol'ün bazı derişimlerdeki AdSDPV (A) ve AdSKDV (B) ile elde edilen voltamogramları. 1) Destek; 2) 2×10^{-8} M; 3) 4×10^{-8} M; 4) 6×10^{-8} M; 5) 8×10^{-8} M; 6) 1×10^{-7} M; 7) 2×10^{-7} M	176
Şekil 3.69. Pramipeksol'ün sırasıyla $8 \times 10^{-9} - 4 \times 10^{-7}$ M ve $6 \times 10^{-9} - 2 \times 10^{-7}$ M derişim aralığında pH 2,0 BR tamponu içerisinde AdSDPV (A) ve AdSKDV (B) teknikleri ile elde edilen kalibrasyon grafikleri	176
Şekil 3.70. $1,65 \times 10^{-4}$ M pramipeksol'ün %75 (1), %65 (2) oranında grafit içeren karbon pasta, camısı karbon (3), %70 (4) oranında grafit içeren karbon pasta, bor ile katkılanırılmış elmas (5) ve %60 (6) oranında grafit içeren karbon pasta elektrotta elde edilen iki boyutlu (A) ve üç boyutlu (B) DP voltamogramları	179
Şekil 3.71. $1,65 \times 10^{-6}$ M pramipeksol için elektrot yüzeyine farklı miktarlarda damlatılan KNT çözeltileri ile AdSDPV kullanılarak elde edilen akım değerlerini gösteren grafik	180
Şekil 3.72. Modifiye edilmemiş ve KNT ile modifiye edilmiş CKE için alınan taramalı elektron mikroskobu görüntüleri	180

Şekil 3.73. $1,65 \times 10^{-4}$ M pramipeksol'ün pH 2,0 (a), 3,0 (b), 6,0 (c), 7,0 (d) ve 8,0 (e) fosfat tamponları içerisinde elde edilen dönüşümlü voltamogramları. Tarama hızı: 100 mV s^{-1}	182
Şekil 3.74. $1,65 \times 10^{-4}$ M pramipeksol'ün pH 3,7 (a), 4,7 (b) ve 5,7 (c) asetat tamponları içerisinde elde edilen dönüşümlü voltamogramları. Tarama hızı: 100 mV s^{-1}	183
Şekil 3.75. $1,65 \times 10^{-4}$ M pramipeksol'ün pH 9,0 (a), 9,2 (b), 9,4 (c), 9,6 (d), 9,8 (e) ve 10,0 (f) borat tamponları içerisinde elde edilen dönüşümlü voltamogramları. Tarama hızı: 100 mV s^{-1}	184
Şekil 3.76. $1,65 \times 10^{-4}$ M pramipeksol'ün farklı pH değerlerinin dönüşümlü voltamogramlara göre pik potansiyeli (A) ve pik akımı (B) üzerine etkisini gösteren eğriler. Tarama hızı: 100 mV/s . (□): Fosfat tamponu, (○): Asetat tamponu, (Δ) Borat tamponu	185
Şekil 3.77. pH 3,0 fosfat tamponu içinde $3,30 \times 10^{-4}$ M pramipeksol'ün $5 - 500 \text{ mV s}^{-1}$ aralığında tarama hızının kare kökü ile pik akımı (A), tarama hızının logaritması ile pik akımının logaritması (B) ve tarama hızının logaritması ile pik potansiyeli (C) arasındaki ilişkiyi gösteren eğriler	186
Şekil 3.78. $1,65 \times 10^{-6}$ M pramipeksol'ün pH 2,0 (1), 3,0 (2), 6,0 (3), 7,0 (4) ve 8,0 (5) fosfat tamponları içerisinde elde edilen AdSDP voltamogramları	188
Şekil 3.79. $1,65 \times 10^{-6}$ M pramipeksol'ün pH 3,7 (1), 4,7 (2) ve 5,7 (3) asetat tamponları içerisinde elde edilen AdSDP voltamogramları	188
Şekil 3.80. $1,65 \times 10^{-6}$ M pramipeksol'ün pH 9,0 (1), 9,2 (2), 9,4 (3), 9,6 (4), 9,8 (5), 10,0 (6) borat tamponları içerisinde elde edilen AdSDP voltamogramları	189
Şekil 3.81. $1,65 \times 10^{-6}$ M pramipeksol'ün farklı pH değerlerinde elde edilen AdSDP voltamogramlarına göre pik potansiyeli (A) ve pik akımı (B) üzerine etkisini gösteren eğriler. (Δ): Borat tamponu, (○): Asetat tamponu, (□): Fosfat tamponu	189
Şekil 3.82. $1,65 \times 10^{-6}$ M pramipeksol'ün pH 2,0 (1), 3,0 (2), 6,0 (3), 7,0 (4) ve 8,0 (5) fosfat tamponları içerisinde elde edilen AdSKD voltamogramları	190
Şekil 3.83. $1,65 \times 10^{-6}$ M pramipeksol'ün pH 3,7 (1), 4,7 (2) ve 5,7 (3) asetat tamponları içerisinde elde edilen AdSKD voltamogramları	191
Şekil 3.84. $1,65 \times 10^{-6}$ M pramipeksol'ün pH 9,0 (1), 9,2 (2), 9,4 (3), 9,6 (4), 9,8 (5), 10,0 (6) borat tamponları içerisinde elde edilen AdSKD voltamogramları	191
Şekil 3.85. $1,65 \times 10^{-6}$ M pramipeksol'ün farklı pH değerlerinin AdSKD voltamogramlarına göre pik potansiyeli (A) ve pik akımı (B) üzerine etkisini gösteren eğriler. (Δ): Borat tamponu, (○): Asetat tamponu, (□): Fosfat tamponu	192
Şekil 3.86. $1,65 \times 10^{-6}$ M pramipeksol'ün AdSDPV ile elde edilen biriktirme potansiyeline karşı akım (A) (60 s) ve biriktirme süresine karşı akım (B) (0 V) grafikleri	193
Şekil 3.87. $1,65 \times 10^{-5}$ M pramipeksol'ün KDV ile elde edilen basamak potansiyeline karşı akım (A); puls yüksekliğine karşı akım (B); frekansa karşı akım (C) grafikleri	194

Şekil 3.88. $1,65 \times 10^{-6}$ M pramipeksol'ün AdSKDV ile elde edilen biriktirme potansiyeline karşı akım (A) (60 s) ve biriktirme süresine karşı akım (B) (0 V) grafikleri.....	194
Şekil 3.89. pH 3,0 fosfat tamponu içerisinde pramipeksol'ün bazı derişimlerindeki AdSDPV (A) ve AdSKDV (B) ile elde edilen voltamogramları. 1) Destek; 2) $3,30 \times 10^{-8}$ M; 3) $6,60 \times 10^{-8}$ M; 4) $1,32 \times 10^{-7}$ M; 5) $1,98 \times 10^{-7}$ M; 6) $2,34 \times 10^{-7}$ M; 7) $3,30 \times 10^{-7}$ M	195
Şekil 3.90. Pramipeksol'ün sırasıyla $3,32 \times 10^{-8}$ – $6,60 \times 10^{-7}$ M ve $2,64 \times 10^{-8}$ – $3,30 \times 10^{-7}$ M derişim aralığında pH 3,0 fosfat tamponu içerisinde AdSDPV (A) ve AdSKDV (B) teknikleri ile elde edilen kalibrasyon grafikleri.....	195
Şekil 3.91. Riluzol (A) ve sefiksim (B) etken maddelerinin kimyasal formülleri	198
Şekil 3.92. pH 3,0 fosfat (A), pH 4,7 asetat (B) ve pH 7,0 fosfat tamponları içerisinde $6,60 \times 10^{-5}$ M pramipeksol (1), $4,40 \times 10^{-5}$ M sefiksim (2) ve $8,54 \times 10^{-5}$ M riluzol (3)'e ait dönüşümlü voltamogramlar. Tarama hızı: 100 mV s^{-1}	199
Şekil 3.93. Piribedil'in kimyasal yapısı	201
Şekil 3.94. $6,70 \times 10^{-5}$ M piribedil'in pH 2,0 (a), 3,0 (b), 4,0 (c), 5,0 (d), 6,0 (e), 7,0 (f), 8,0 (e) ve 9,0 (h) BR tamponları içerisinde BDDE ile elde edilen dönüşümlü voltamogramları. Tarama hızı: 100 mV s^{-1}	201
Şekil 3.95. $6,70 \times 10^{-5}$ M piribedil'in pH 2,0 (a), 3,0 (b), 4,0 (c), 5,0 (d), 6,0 (e), 7,0 (f), 8,0 (g), 9,0 (h), 10,0 (i), 11,0 (j) ve 12,0 (k) BR tamponları içerisinde EPPGE ile elde edilen dönüşümlü voltamogramları. Tarama hızı: 100 mV s^{-1}	203
Şekil 3.96. $6,70 \times 10^{-5}$ M piribedil'in pH 3,7 (a), 4,7 (b) ve 5,7 (c) asetat tamponları içerisinde BDDE ile elde edilen dönüşümlü voltamogramları. Tarama hızı: 100 mV s^{-1}	205
Şekil 3.97. $6,70 \times 10^{-5}$ M piribedil'in pH 3,7 (a), 4,7 (b) ve 5,7 (c) asetat tamponları içerisinde EPPGE ile elde edilen dönüşümlü voltamogramları. Tarama hızı: 100 mV s^{-1} ...	206
Şekil 3.98. $6,70 \times 10^{-5}$ M piribedil'in pH 2,0 (a), 3,0 (b), 6,0 (c), 7,0 (d) ve 8,0 (e) fosfat tamponları içerisinde BDDE ile elde edilen dönüşümlü voltamogramları. Tarama hızı: 100 mV s^{-1}	207
Şekil 3.99. $6,70 \times 10^{-5}$ M piribedil'in pH 2,0 (a), 3,0 (b), 6,0 (c), 7,0 (d) ve 8,0 (e) fosfat tamponları içerisinde EPPGE ile elde edilen dönüşümlü voltamogramları. Tarama hızı: 100 mV s^{-1}	208
Şekil 3.100. $6,70 \times 10^{-5}$ M piribedil'in 0,5 M H_2SO_4 (a) ve 0,1 M H_2SO_4 (b) içerisinde BDDE ile elde edilen dönüşümlü voltamogramları. Tarama hızı: 100 mV s^{-1}	209
Şekil 3.101. $6,70 \times 10^{-5}$ M piribedil'in 0,5 M H_2SO_4 (a) ve 0,1 M H_2SO_4 (b) içerisinde EPPGE ile elde edilen dönüşümlü voltamogramları. Tarama hızı: 100 mV s^{-1}	209
Şekil 3.102. $6,70 \times 10^{-5}$ M piribedil'in farklı pH değerlerinin dönüşümlü voltamogramlara göre pik potansiyeli (A ve C) ve pik akımı (B ve D) üzerine etkisini gösteren BDDE (A ve B) ve EPPGE (C ve D) ile elde edilen eğriler. Tarama hızı: 100 mV/s . (□): H_2SO_4 , (○): Asetat tamponu, (◇): BR tamponu,	

(Δ): Fosfat tamponu	210
Şekil 3.103. 0,1 M H ₂ SO ₄ (A ve B) ve pH 3,7 asetat tamponu (C ve D) içinde BDDE ile 6,70×10 ⁻⁵ M piribedil'in 5 – 1000 mV s ⁻¹ aralığında tarama hızının kare kökü ile pik akımı (A ve C) ve tarama hızının logaritması ile pik akımının logaritması (B ve D) ve pH 3,7 asetat tamponu içerisinde elde edilen tarama hızının logaritması ile pik potansiyeli (E) arasındaki ilişkiyi gösteren eğriler.....	212
Şekil 3.104. 0,1 M H ₂ SO ₄ içinde EPPGE ile 20 µg mL ⁻¹ piribedil'in 5 – 1000 mV s ⁻¹ aralığında tarama hızının kare kökü ile pik akımı (A) ve tarama hızının logaritması ile pik akımının logaritması (B) arasındaki ilişkiyi gösteren eğriler.....	213
Şekil 3.105. 6,70×10 ⁻⁵ M piribedil'in pH 2,0 (1), 3,0 (2), 4,0 (3), 5,0 (4), 6,0 (5), 7,0 (6), 8,0 (7) ve 9,0 (8) BR tamponları içerisinde BDDE ile elde edilen DP voltamogramları.....	214
Şekil 3.106. 6,70×10 ⁻⁵ M piribedil'in pH 2,0 (1), 3,0 (2), 4,0 (3), 5,0 (4), 6,0 (5), 7,0 (6), 8,0 (7), 9,0 (8), 10,0 (9), 11,0 (10) ve 12,0 (11) BR tamponları içerisinde EPPGE ile elde edilen iki boyutlu (A) ve üç boyutlu (B) DP voltamogramları	215
Şekil 3.107. 6,70×10 ⁻⁵ M piribedil'in pH 2,0 (1), 3,0 (2), 6,0 (3), 7,0 (4) ve 8,0 (5) fosfat tamponları içerisinde BDDE (A) ve EPPGE (B) ile elde edilen DP voltamogramları.....	216
Şekil 3.108. 6,70×10 ⁻⁵ M piribedil'in pH 3,7 (1), 4,7 (2) ve 5,7 (3) asetat tamponları içerisinde BDDE (A) ve EPPGE (B) ile elde edilen DP voltamogramları	216
Şekil 3.109. 6,70×10 ⁻⁵ M piribedil'in 0,5 M H ₂ SO ₄ (1) ve 0,1 M H ₂ SO ₄ (2) içerisinde BDDE (A) ve EPPGE (B) ile elde edilen DP voltamogramları	217
Şekil 3.110. 6,70×10 ⁻⁵ M piribedil'in farklı pH değerlerinde BDDE (A ve B) ve EPPGE (C ve D) ile elde edilen DP voltamogramlarına göre pik potansiyeli (A ve C) ve pik akımı (B ve D) üzerine etkisini gösteren eğriler. (◇): BR tamponu, (○): Asetat tamponu, (□): H ₂ SO ₄ , (Δ): Fosfat tamponu	218
Şekil 3.111. 6,70×10 ⁻⁵ M piribedil'in pH 2,0 (1), 3,0 (2), 6,0 (3), 7,0 (4) ve 8,0 (5) fosfat tamponları içerisinde BDDE (A) ve EPPGE (B) ile elde edilen KD voltamogramları.....	219
Şekil 3.112. 6,70×10 ⁻⁵ M piribedil'in pH 3,7 (1), 4,7 (2) ve 5,7 (3) asetat tamponları içerisinde BDDE (A) ve EPPGE (B) ile elde edilen KD voltamogramları.....	219
Şekil 3.113. 6,70×10 ⁻⁵ M piribedil'in pH 2,0 (1), 3,0 (2), 4,0 (3), 5,0 (4), 6,0 (5), 7,0 (6), 8,0 (7) ve 9,0 (8) BR tamponları içerisinde BDDE ile elde edilen KD voltamogramları.....	220
Şekil 3.114. 6,70×10 ⁻⁵ M piribedil'in pH 2,0 (1), 3,0 (2), 4,0 (3), 5,0 (4), 6,0 (5), 7,0 (6), 8,0 (7), 9,0 (8), 10,0 (9), 11,0 (10) ve 12,0 (11) BR tamponları içerisinde EPPGE ile elde edilen iki boyutlu (A) ve üç boyutlu (B) KD voltamogramları.....	221
Şekil 3.115. 6,70×10 ⁻⁵ M piribedil'in farklı pH değerlerinde BDDE (A ve B) ve EPPGE (C ve D) ile elde edilen KD voltamogramlarına göre pik potansiyeli (A ve C) ve pik akımı (B ve D) üzerine etkisini gösteren eğriler. (◇): BR	

tamponu, (○): Asetat tamponu, (□): H_2SO_4 , (Δ): Fosfat tamponu.222

Şekil 3.116. $3,35 \times 10^{-6}$ M piribedil'in KDV ile elde edilen basamak potansiyeline karşı akım (A); puls yüksekliğine karşı akım (B); frekansa karşı akım (C) grafikleri.....223

Şekil 3.117. pH 3,7 asetat tamponu içerisinde piribedil'in bazı derişimlerdeki DPV (A) ve KDV (B) eğrileri. 1) Destek; 2) $2,01 \times 10^{-6}$ M; 3) $3,35 \times 10^{-6}$ M; 4) $6,70 \times 10^{-6}$ M; 5) $1,34 \times 10^{-5}$ M; 6) $2,01 \times 10^{-5}$ M.....224

Şekil 3.118. Piribedil'in sırasıyla $1,34 \times 10^{-7} - 3,35 \times 10^{-5}$ M ve $1,34 \times 10^{-6} - 3,35 \times 10^{-5}$ M derişim aralığında pH 3,7 asetat tamponu içerisinde DPV (A) ve KDV (B) teknikleri ile elde edilen kalibrasyon grafikleri224

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1. Ropinirol için ayırma teknikleri ile yapılan çalışmalar	21
Çizelge 1.2. Ropinirol için spektroskopik yöntemler ile yapılan çalışmalar	23
Çizelge 1.3. Ropinirol için voltametri ile yapılan çalışmalar	23
Çizelge 1.4. Pramipeksol için ayırma teknikleri ile yapılan çalışmalar.....	24
Çizelge 1.5. Pramipeksol için spektroskopik yöntemler ile yapılan çalışmalar.....	26
Çizelge 1.6. Pramipeksol için elektrokimyasal yöntemler ile yapılan çalışmalar	27
Çizelge 1.7. Piribedil için ayırma teknikleri ile yapılan çalışmalar	28
Çizelge 1.8. Piribedil için spektroskopik yöntemler ile yapılan çalışmalar.....	29
Çizelge 1.9. Piribedil için elektrokimyasal yöntemler ile yapılan çalışmalar.....	30
Çizelge 2.1. Kullanılan standart maddeler ve dozaj formları	105
Çizelge 2.2. Çözeltilerin hazırlanmasında kullanılan kimyasal maddeler	105
Çizelge 3.1. Ropinirol'ün 0,1 M H ₂ SO ₄ içerisinde elde edilen kalibrasyon eğrisine ait regresyon analizi sonuçları ve gerekli validasyon parametreleri.....	129
Çizelge 3.2. Ropinirol'ün pH 7,0 BR tamponu içerisinde elde edilen kalibrasyon eğrisine ait regresyon analizi sonuçları ve gerekli validasyon parametreleri.....	131
Çizelge 3.3. 0,1 M H ₂ SO ₄ içerisinde ropinirol içeren Requip® tabletlerden elde edilen analiz bulgularının sonuçları	132
Çizelge 3.4. pH 7,0 BR tamponu içerisinde ropinirol içeren Requip® tabletlerden elde edilen analiz bulgularının sonuçları	132
Çizelge 3.5. pH 6,0 fosfat tamponu içerisinde elde edilen kalibrasyon eğrisine ait regresyon analizi sonuçları ve gerekli validasyon parametreleri	157
Çizelge 3.6. pH 6,0 fosfat tamponu içerisinde ropinirol içeren Requip® tabletlerden elde edilen analiz bulgularının sonuçları	158
Çizelge 3.7. Camsı karbon elektrot ile pramipeksol'ün pH 2,0 BR tamponu içerisinde elde edilen kalibrasyon eğrisine ait regresyon analizi sonuçları ve gerekli validasyon parametreleri.....	177
Çizelge 3.8. pH 2,0 BR tamponu içerisinde pramipeksol içeren Ramipex® tabletlerden	

elde edilen analiz bulgularının sonuçları	178
Çizelge 3.9. Modifiye camı karbon elektrot ile pramipeksol'ün pH 3,0 fosfat tamponu içerisinde elde edilen kalibrasyon eğrisine ait regresyon analizi sonuçları ve gerekli validasyon parametreleri	196
Çizelge 3.10. pH 3,0 fosfat tamponu içerisinde pramipeksol içeren Ramipex® tabletlerden elde edilen analiz bulgularının sonuçları.....	197
Çizelge 3.11. Piribedil'in pH 2,0 fosfat tamponu içerisinde farklı elektrotlarla AdSDPV (0 V, 60 s) ile elde edilen cevaplarının karşılaştırılması	200
Çizelge 3.12. Piribedil'in pH 3,7 asetat tamponu içerisinde elde edilen kalibrasyon eğrisine ait regresyon analizi sonuçları ve gerekli validasyon parametreleri.....	225
Çizelge 3.13. pH 3,7 asetat tampon içerisinde piribedil içeren Trivastal Retard® tabletlerden elde edilen analiz bulgularının sonuçları.....	226

1. GİRİŞ

Doğal bilimlerin iki önemli alanı olan kimya ve elektrik bilimi on dokuzuncu yüzyılda elektrokimyayı oluşturacak şekilde bir araya gelmişlerdir. Bir bileşim olarak elektrokimya hem kimya hem de elektrik bilimini derinden etkilemiştir. 1800 yılında keşfedilen ilk elektrokimyasal araç olan volta pilinden bu yana, André-Marie Ampère'in 1820'de ortaya koyduğu elektrik akımı yasaları, Georg Simon Ohm'un 1827'de geliştirdiği akım ve voltaj arasındaki ilişkiye dair tezler, Michael Faraday'ın 1831'de keşfettiği elektromanyetik indüksiyon ve James Prescott Joule'ün akımın oluşumu sürecinde ısıнын evrimiyle ilgili olarak geliştirdiği yasalar modern elektrokimyanın temellerini atmıştır (Bagotsky, 2006, xix). Bu bilim dalının anot, katot, elektrot, elektrolit ve iyon gibi temel kavramları ise 1835'te yine Michael Faraday tarafından tanımlanmıştır (Ciobanu ve ark., 2007, 3).

Yirminci yüzyılda özellikle Çek kimyager Jaroslav Heyrovský ve ekibinin çalışmalarıyla gelişimine devam eden elektrokimyasal teknikler, 1980'lerden itibaren hızla ilerlemiş ve çeşitlenmiştir. Ultramikroelektrotların geliştirilmesi, daha etkin ara yüzlerin ve moleküler tek-tabakaların tasarlanması, biyolojik bileşenlerin ve elektrokimyasal dönüştürücülerin birleştirilmesi, iyonoforların ve moleküler büyüklükte boşluklar içeren reseptörlerin sentezlenmesi gibi gelişmeler elektrokimyanın kullanım alanlarını arttırmıştır ve onu en çok tercih edilen analiz yöntemlerinden biri haline getirmiştir (Wang, 2006, 1).

Günümüzde elektrokimyanın kullanım alanları son derece geniştir. Lefrou ve ark. (2012, 4-7) elektrokimyanın sekiz önemli kullanım alanının olduğunu belirtmektedirler. Bu alanlar:

- Elektrosentez (özellikle ağır sanayide, örneğin alüminyum üretimi)
- Yüzey uygulamaları (örneğin bir objenin altın, gümüş veya kromla kaplanması)
- Enerji depolama ve dönüştürme (örneğin pil veya yakıt hücresi üretimi)

- Analiz ve ölçüm (örneğin eczacılık alanında miktar tayini)
- Çevresel etkilerin anlaşılması (örneğin çevre kirliliği analizi)
- Korozyonun etkilerinin anlaşılması (örneğin kurşun korozyonunun yarattığı sağlık sorunlarının tespiti)
- Biyo-elektrokimya (örneğin biyosensör geliştirilmesi) olarak özetlenebilir.

Kısacası, temel olarak maddenin elektriksel davranışını ve elektrik enerjisi ile kimyasal tepkime arasındaki ilişkiyi inceleyen bilim dalı olarak elektrokimyanın günlük hayatta geniş alanlara yayılmış bu uygulamaları, onun vazgeçilmez bir disiplin olduğunu göstermektedir.

Kimyasal analizlerde sıklıkla kullanılan yöntemlerin başında elektroanalitik yöntemler gelmektedir. Elektroanalitik yöntemlerin diğer analitik yöntemlere göre önemli avantajları vardır. Bu avantajlar arasında yüksek hassasiyet, elektroaktif parçacıklara yönelik yüksek seçicilik, yüksek analiz hızı, geniş bir doğrusal aralık, taşınabilir ve düşük maliyetli analiz araçları ve çok farklı ortamlarda kullanılabilecek çok çeşitli türde elektrotların varlığı sayılabilir (Wang, 2006, 2). En yaygın kullanılan elektroanalitik yöntemler arasında voltametri ve polarografi sayılabilir.

Voltametrinin tarihsel kökenleri 1922 yılına kadar geri götürülebilir. Heyrovský'nin Çek kimya dergisi *Chemické Listy*'de yayımladığı makalesi ile voltametrinin öncülü olan polarografiyi tanımlaması voltametrinin de temellerini atmıştır. Heyrovský 1950 yılında Polarografi Enstitüsü'nü kurmuş ve bu enstitü 1952 yılında Çekoslovak Bilimler Akademisi'nin bir parçası olmuştur. Heyrovský polarografiyi keşfi ile 1959 yılında Nobel Kimya Ödülü ile ödüllendirilmiştir. Puls polarografisi, oşillografik polarografi, kronopotansiyometri, alternatif akım polarografisi, dönüşümlü voltametri ve amperometrik titrasyon gibi birçok elektrokimyasal teknik polarografiden türemiştir (Walsh, 1993, 412-418).

Voltametrinin yaygın kullanım alanları arasında kimyasal sensörlerin geliştirilmesi ve bu sensörler vasıtasıyla çeşitli kimyasalların ve ilaç etken maddelerinin farklı ortamlarda tayininin yapılması gelmektedir. Latince’de “algılamak” anlamına gelen *sentire* kelimesinden türetilen sensör tabiri en basit tanımıyla dış dünyada meydana gelen değişiklikleri algılanabilir sinyallere dönüştüren aygıtları tanımlamak için kullanılır. Diğer bir deyişle sensör, mekanik hareket, ısı, ışık, ses, manyetik, elektriksel veya radyant bir etkiyi ölçülebilir ve kaydedilebilir bir elektrik sinyaline dönüştüren aygıtlardır (Khanna, 2012, 30). Buna ek olarak sensörler farklı formlardaki enerjileri (ki bunlar termal, mekanik, optik, elektrik, manyetik, radyoaktif, kimyasal veya biyokimyasal olabilir) başka bir enerji formuna, özellikle de elektrik enerjisine dönüştürmek için de kullanılırlar (Andreu ve ark., 2010, 82). Bu tanımlara göre insanların duyu organları da birer sensördür; çünkü dış dünyadaki farklı formlardaki değişiklikleri beyne elektrik sinyalleri olarak iletirler. Laboratuvarlarda sıklıkla kullanılan turnusol kağıtları içine batırıldıkları solüsyona bağlı olarak renk değiştirerek solüsyonun asidik veya bazik nitelik taşıdığının anlaşılmasında kullanıldığından basit bir sensör olarak değerlendirilebilir.

Sensörler (1) uzaklık, kütle, ısı ve basınç gibi fiziksel faktörlerin algılanmasında kullanılan fiziksel sensörler; (2) verdiği kimyasal veya fiziksel yanıtlara göre kimyasal maddelerin ölçülmesinde kullanılan kimyasal sensörler ve (3) biyolojik bir algılama elemanı kullanarak kimyasal maddelerin ölçüldüğü biyosensörler olmak üzere üç grupta incelenebilir (Eggins, 2002, 2). Bu tezde konu edilen kimyasal sensör tabiri ise kısaca “bir kimyasal tepkime yoluyla seçici bir biçimde belirli bir analite cevap veren ve bu analitin kalitatif veya kantitatif olarak tayininde kullanılan aygıt” olarak tanımlanabilir (Eggins, 2002, 4).

Sensörler çok farklı alanlarda kullanılmaktadırlar. Bu alanlar arasında sağlık (insan vücudundaki çeşitli metabolitlerin, minerallerin veya organizmaların ölçümünde kullanılan biyosensörler), endüstri (bira endüstrisinde fermentasyon ölçümünde kullanılan kimyasal sensörler) ve çevre (hava, su ve topraktaki kirliliklerin ölçümü için geliştirilen kimyasal sensörler) sayılabilir (Eggins, 2002, 7-

9). Sensörler çok farklı şekillerde ve boyutlarda da tasarlanabilmektedir. Son zamanlarda, nanoteknolojinin gelişmesine paralel olarak nanosensör olarak adlandırılan sensörler ilaç analizlerinde de kullanılmaktadırlar.

Eski Yunancada “cüce” anlamına gelen “nano” kelimesi metrenin milyarda birini (1×10^{-9} m) ifade eder. Bu birim insanın saç telinin çapının yaklaşık yüz binde birine, ortalama büyüklükte bir bakterinin büyüklüğünün binde birine ve ortalama büyüklükte bir virüsün büyüklüğünün yüzde birine tekabül edecek kadar küçüktür (Khanna, 2012, 25). Nanosensörler ise en az bir boyutları 100 nanometreden büyük olmayan sensörler olarak tanımlanabilir. Nanosensörler, ulaşılması son derece güç olan bölgelerde fiziksel ve kimyasal olayların görüntülenmesinde, hücresel organellerdeki biyokimyasalların tayininde ve endüstri ve çevre çalışmalarında nano boyutta partiküllerin ölçülmesinde sıklıkla kullanılmaktadırlar (Lim ve Ramakrishna, 2006).

Nanosensörler nanobilim adı verilen ve atomik veya moleküler seviyede veya bu seviyeye yakın ölçülerdeki maddeleri inceleyen bilim dalının konu alanına girer. Aynı zamanda da uygulamalı bilimlerin ve mühendisliğin bir alt dalı olan nanoteknoloji de nano ölçülerdeki malzeme, aygıt ve sistemlerin tasarımı, sentezi, karakterizasyonu ve kontrolü ile ilgilenir. Diğer bir deyişle, nanosensörler nanoteknoloji bilimi tarafından tasarlanır ve hayata geçirilir (Khanna, 2012, 25). Nobel ödüllü fizikçi Richard P. Feynman’ın 1959 yılında artık atomik seviyede yeni güçlerin, yeni imkânların ve yeni etkilerin anlaşılabilirdiğini ilan etmesinden bugüne nanoteknoloji pek çok alanda büyük atılımlar kaydetmiştir. Nanoteknolojiye dair literatürün sayısı ise çeyrek milyonu geçmiştir (Arregui, 2010, 2).

Nanosensör geliştirilmesi süreçlerinde pek çok malzemeden yararlanılır. Günümüzde en sık kullanılan nanosensör malzemelerinden biri karbondur ve bu maddenin kullanımı 1980'lerden itibaren büyük bir yaygınlık kazanmıştır. 1985 yılında C_{60} malzemesinin keşfi ve 1991 yılında Japon bilim adamı Sumio Iijima'nın yazdığı "Grafitik karbonun sarmal mikrotübülleri" başlıklı makalesinde karbon

nanotüplerden bahsetmesiyle akademik literatüre giren karbon nanomalzemelerle önemli çalışmalara imza atılmıştır (Suarez-Martinez ve ark., 2012, 1).

Karbon nanomalzemelerden biri olan fullerenlerin icadı bu türün en sık kullanılan türlerinden biri olan karbon nanotüplerin icadını da beraberinde getirmiştir. Birkaç nanometre çapında ve birkaç mikrometre uzunluğunda boru şeklindeki fulleren yapılar olan karbon nanotüplerin özellikleri ve kullanım alanları ileriki bölümlerde daha detaylı analiz edilecektir. Ancak burada şu kadarı söylenebilir ki, geniş potansiyel aralıklarda çalışmaya imkân vermesi, kimyasal olarak çok dayanıklı ve korozyona karşı dirençli olması ve biyolojik olarak uyumlu olması karbon nanotüpleri en uygun elektrot malzemelerinden biri haline getirmiştir (Han, 2005, 21).

Karbonun yanı sıra pek çok metalin nanopartikülü de elektrot malzemesi olarak kullanılmaktadır. Bunlar arasında çinko, demir, altın ve gümüş gibi metallerin nanopartikülleri sayılabilir.

İlaç etken maddelerinin miktar tayini için daha hassas ve seçici tayin süreçlerinin geliştirilmesi ve bu maddelerin mekanizmalarının tespit edilmesi geliştirilen ilaçların etkinliğinin arttırılması için son derece önemlidir. İşte bu noktada nanosensörler yaygın bir biçimde kullanılırlar. Günümüzde insan sağlığını tehdit eden pek çok hastalığın tedavisinde kullanılan ilaç etken maddelerinin nanosensörler vasıtasıyla analizi bu hastalıkların tedavisindeki kimyasal süreçleri anlamakta önemli rol oynamaktadırlar.

İnsan sağlığını tehdit eden en önemli hastalıklardan biri de Parkinson hastalığıdır. Kronik ve ilerleyici bir nörodejeneratif hastalık olan Parkinson hastalığı ilk olarak İngiliz doktor James Parkinson tarafından 1817 yılında ‘‘Titremeli Felç   zerine Bir Deneme’’ çalışmasıyla ve ‘‘titremeli felç’’ adıyla tanımlanmıştır (Goldman ve Goetz, 2013, 3). Bu tanımdan günümüze Parkinson hastalığı olarak bilinen bu sinir sistemi bozukluğu, Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen

nörodejeneratif bozukluk olup 65 yaş üstü insanların yaklaşık %1’inde görülmektedir; bu oran 85 yaş üstünde %4–5’e kadar yükselmektedir. Her yıl her yüz bin kişiden yaklaşık 16–19’unda bu hastalık gözlenmektedir. Ortalama ömrün uzaması ve nüfusun yaşlanması hastalığın görülme sıklığını da arttırmıştır (Standaert, 2002, 17; Farrer, 2006). Hastalığın ırksal olarak değişkenlik gösterdiğine (Kafkas ırklarında Afrika ırklarına göre daha sık görüldüğüne) dair çalışmalar mevcut olmakla birlikte, ırk kriterine göre hastalığın belli bazı ırklarda daha sık görüldüğü kesin olarak ispatlanamamıştır (Weiner ve ark., 2013, 2).

Parkinson hastalığının tedavisinde pek çok farklı türde ilaç etken maddesi kullanılmaktadır. Hastalığın beyindeki dopamin miktarının düşmesinden kaynaklandığı tezinden hareketle bazı ilaç etken maddeleri (örneğin levodopa, carbidopa vb.) beyindeki dopamin miktarını arttırmayı amaçlar, diğer ilaç etken maddeleri (örneğin antikolinerjikler) ise Parkinson hastalığının belirtilerinin tedavisine yoğunlaşırlar.

Bu tez Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan üç dopamin agonistinin, ropinirol, pramipeksol ve piribedil’in, farmasötik dozaj formlarından analizini amaçlamaktadır. Bu maddelerin analizinin daha duyarlı ve seçici yapılabilmesi için nanomalzemeler kullanılarak sensör geliştirilmesi bu tezin temel hedefidir. Daha duyarlı ve seçici bir analiz biyolojik sıvılardan bu maddelerin tayininde önemli bir rol oynar; çünkü biyolojik sıvılarda bulunan ilaç etken maddelerinin miktarı tedavi sürecinin planlandığı gibi yürütülmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Duyarlılığın arttırılabilmesi için analizde kullanılan elektrotlar çeşitli nanomalzemeler ile modifiye edilmiş ve çalışılan madde için en iyi sonucu veren nanosensör ile miktar tayini yapılmıştır.

Sonuç olarak tez maddelerinden ropinirol ve pramipeksol’ün farmasötik dozaj şekillerinden analizleri, geliştirilen nanosensörlerle yapılabilmiş ancak çok sayıda nanosensör denenmesine rağmen diğer bir etkin madde olan piribedil’in dozaj

şekillerinden analizi ancak bor ile katkılandırılmış elmas elektrot kullanılarak duyarlı ve seçici bir şekilde gerçekleştirilmiştir.

Giriş kısmını takip eden ve tezin kuramsal ve yöntemsel arka planını oluşturan “Gereç ve Yöntem” bölümünde öncelikle elektrokimyanın temellerinden bahsedilmiştir. Bu kapsamda elektrokimyasal hücreler tanımlandıktan sonra sırasıyla akış bölgeleri ve tabakalar, elektrokimyada kullanılan akımlar ve faradayik işlemler, kütle aktarım işlemleri ve polarizasyon süreçleri incelenmiştir. Bunu takiben elektroanalitik yöntemler sınıflandırılarak kısaca tanımlanmış ve bu tezde kullanılacak asıl yöntem olan voltametri detaylı bir şekilde analiz edilmiştir. Bu bağlamda voltametrik cihazlar ve teknikler incelenmiş, özellikle de farklı elektrot türleri ve bunların avantaj ve dezavantajları üzerinde durulmuştur. Bu tezde kullanılan karbon bazlı elektrotlar daha detaylı olarak ele alınmıştır. Bu çerçevede karbon malzemelerin diğer malzemelere göre avantajları vurgulanırken, farklı karbon malzemeler karşılaştırılarak kullanım alanları değerlendirilmiştir. Yine bu tezde yaygın olarak kullanılan modifiye elektrotlar tanımlanmış, nasıl üretildikleri kısaca incelenmiş ve modifiye edilmemiş elektrotlara göre avantajları üzerinde durulmuştur. Elektrotların tanım, sınıflandırma ve analizinin ardından voltametrik tekniklere odaklanılmıştır. Bu bağlamda doğrusal taramalı voltametri, diferansiyel puls voltametrisi, kare dalga voltametrisi ve dönüşümlü voltametri tanımlanmış ve bu tekniklerle nasıl ölçüm yapıldığından kısaca bahsedilmiştir. Sıyırma voltametrisi ve bunun farklı türleri olan anodik, katodik, potansiyometrik ve adsorptif sıyırma voltametrisi tekniklerinin üzerinde ayrıca durulmuş ve bu teknikler de açıklanmıştır.

Gereç ve tekniklerin açıklanmasından sonra nanosensör kavramı incelenmiştir. Nanosensörlerin kullanım alanları ve klasik kimyasal sensörlere göre avantajları değerlendirildikten sonra karbon nanotüpler detaylı bir biçimde ele alınmıştır. Karbon nanotüplerin dışında kullanılan metal oksit nanopartiküller ve elmas nanopartiküllerden de bu bölümde bahsedilmiştir.

Nanosensörlerin tanımlanmasının ardından validasyon (yöntem geçerliliği) kavramı incelenmiş ve herhangi bir analitik işlemin güvenilirliğinin nasıl sağlandığı üzerinde durulmuştur. Bu çerçevede validasyon parametreleri tek tek tanımlanmış ve bu parametrelerin sağlanması için uygulanan süreçler açıklanmıştır.

Gereç ve yöntemin anlatıldığı bölümü takip eden bölümde tezin temel bulguları detaylı bir şekilde sunulmaktadır. Analiz edilen tüm ilaç etkin maddelerinin hem modifiye edilmemiş elektrotlar, hem de modifiye edilmiş elektrotlarla dönüşümlü voltametri, diferansiyel puls voltametrisi ve kare dalga voltametrisi teknikleri kullanılarak pH taraması yapılmıştır. Seçilen ortamda dönüşümlü voltametri ile hız taraması deneyleri yapılmıştır. Optimize edilen diferansiyel puls ve kare dalga voltametrisi teknikleri kullanılarak da miktar tayini yapılmıştır. Tezin son bölümünde ise bulgular tartışılmıştır.

1.1. Parkinson Hastalığı ve Belirtileri

Kronik ve ilerleyici bir nörodejeneratif hastalık olan Parkinson hastalığı ilk olarak İngiliz doktor James Parkinson tarafından 1817 yılında “Titremeli Felç Üzerine Bir Deneme” çalışmasıyla ve “titremeli felç” adıyla tanımlanmıştır (Goldman ve Goetz, 2013, 3). Bu tanımdan günümüze Parkinson hastalığı olarak bilinen bu sinir sistemi bozukluğu, Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen nörodejeneratif bozukluk olup 65 yaş üstü insanların yaklaşık %1’inde görülmektedir; bu oran 85 yaş üstünde %4–5’e kadar yükselmektedir. Her yıl her yüz bin kişiden yaklaşık 16–19’unda bu hastalık gözlenmektedir. Ortalama ömrün uzaması ve nüfusun yaşlanması hastalığın görülme sıklığını da arttırmıştır (Standaert, 2002, 17; Farrer, 2006). Hastalığın irksal olarak değişkenlik gösterdiğine (Kafkas ırklarında Afrika ırklarına göre daha sık görüldüğüne) dair çalışmalar mevcut olmakla birlikte, ırk kriterine göre hastalığın belli bazı ırklarda daha sık görüldüğü kesin olarak ispatlanamamıştır (Weiner ve ark., 2013, 2).

Parkinson hastalığı temel olarak nöronların dejenerasyonu ve hücre ölümü nedeniyle, hareketin başlama ve kontrolünden sorumlu olan basal ganglianın merkezi bileşeni olarak tanımlanan striatumdaki dopamin nörotransmitterinin büyük ölçüde tükenmesi ile ortaya çıkar (Farrer, 2006). Bunun nedeni ise dopamin üreten ve depolayan ve üst beyin sapının iki yanında bulunan substantia nigra adı verilen kara çekirdeklerin hücrelerinin azalmasıdır. Dopamin maddesi sinir hücreleri arasındaki bağlantıyı sağladığı için son derece önemlidir ve striatumun beyin kabuğundan gelen hareketle ilgili verileri işlemesine katkı sağlamaktadır. Bu maddenin eksikliği ise aşağıda detaylı bir şekilde açıklanacak olan bir dizi motor ve motor-olmayan belirtiyeye yol açmaktadır. Aslında beyindeki substantia nigra hücrelerinin %50–60'ı ölene kadar Parkinson hastalığının belirtileri ortaya çıkmaz; çünkü beyin motor hareketlerin devamlılığını sağlayacak başka mekanizmaları da vardır; ancak hücre ölümleri bu oranı aştığında belirtiler belirgin hale gelir. Hücre ölümleriyle beraber depigmentizasyon da başlar ve substantia nigra bölgesi karakteristik kara çekirdek görüntüsünü kaybeder; bunun yerine hastalığın teşhisinde önemli rol oynayan Lewy yapıları adı verilen küçük yapılar ortaya çıkar. Günümüzde ileri görüntüleme teknikleri ile substantia nigradaki değişiklikler saptanabilmektedir ve bu durum da hastalığın teşhisinde önemli rol oynamaktadır (Weiner ve ark., 2013, 5-10).

Parkinson hastalığının temel belirtileri son derece yavaş olarak görülmeye başlanır ve aşama aşama ilerler. Bu temel belirtiler İngilizce isimlerinin baş harflerinin bir araya getirilmesi ile TRAP olarak bilinir; bunlar dinlenme sırasında titreme, rijidite, akinezi (veya bradikinezi) ve postürel instabilitedir. Bu belirtiler arasında ilk görülenlerden biri postürel değişiklikler olmakla beraber, bunlar genellikle yaşa bağlı enerji düşüklüğü ve yorgunluk gibi faktörlere bağlandığından Parkinson hastalığı belirtisi olarak algılanmazlar. Parkinson hastalığının tanısını koymayı kolaylaştıran en önemli belirti ise titremedir. Titreme genellikle bedenin bir bölümünde, özellikle de elde, kolda veya ayaklarda başlar. Titreme dinlenme sırasında görülür, hareket sırasında ve uykuda genellikle kaybolur. Sinirlenme veya yoğun konsantrasyon gerektiren durumlarda titreme artar; sıklığı 3 ila 6 Hz arasında değişir. Parkinson hastalığını diğer nörodejeneratif hastalıklardan ayıran en önemli belirtilerden biri titremenin hareket sırasında değil dinlenme sırasında ortaya

çıkmasıdır. Hastaların %69’unda ilk teşhis edilen belirti titremedir ve hastaların %75’inde de titreme görülmektedir (Bizi re ve Kurth, 1997, 5; Rodnitzky, 2000, 5; Carranza ve ark., 2013, 10).

Hastalığın ikinci önemli belirtisi akinezi veya bradikinezi olarak bilinen beden hareketlerinin yavaşlaması veya bazen tamamen durmasıdır. Hastaların önemli bir kısmında oturduğu yerden kalkmada, yatakta dönmede, kıyafetlerinin düğmelerini iliklemede veya yürümede yavaşlama veya zorlanma olarak görülür. Bradikinezisi olan hastalar aynı anda iki içi yapmakta veya bir aktiviteden diğerine hızlıca geçmekte de büyük güçlük  ekerler. Dahası  rneğin konserve kapağı a mak gibi güç gerektiren aktiviteleri yerine getirirken de zorlanırlar. Hastalığın ileriki dönemlerinde yürürken el sallamak, göz kırpmak, tükürüğü yutmak ve benzeri otomatik hareketlerde de yavaşlama veya durma meydana gelebilir (Bizi re ve Kurth, 1997, 5-6).

   nc  bir belirti rijiditedir. Rijidite genellikle hasta tarafından değil teşhisi koyan doktor tarafından algılanır ve genellikle eklem bölgelerindeki pasif hareketlere karşı geliştirilen bir direnç olarak tanımlanır. Hastaların eklem hareketleri genellikle sarsıntılıdır bunun nedeni eklemleri çevreleyen kasların katılaşmasıdır (Bizi re ve Kurth, 1997, 5-6; Rodnitzky, 2000, 5).

Dördüncü önemli belirti olan postürel instabilite ise özellikle hastalığın ileriki evrelerinde artar ve ayakta durma sırasında belirginleşir. Bu belirti “ ekme testi” adı verilen bir yöntemle kolaylıkla tespit edilebilir. Bu yöntemde hastalar omuzlarından ileriye çekilerek veya geriye itilerek duruş değişiklikleri anlaşılmaya çalışılır. İleriki evrelerde postürel instabilite düşmelere de yol a arak hastaları yatağa bağlayan kalça kırıklarına yol açabilmektedir. Yapılan çalışmalarda hastaların %38 ile %68 arasında değişen oranlarda düşmeye maruz kaldıkları saptanmıştır (Carranza ve ark., 2013, 13).

Bu belirtilerin yanı sıra ve onlara bağılı olarak ortaya çıkan bazı ikincil belirtiler de mevcuttur. Bunlar arasında denge kaybı, yutma ve sindirim güçlüğü, uyku bozuklukları, depresyon, ortostatik hipotansiyon, kas ve kemik ağrısı, sık idrara çıkma, cinsel istikrarsızlık sayılabilir (Bizière ve Kurth, 1997, 6; Carranza ve ark., 2013, 13-14).

Hastalığın nedenlerini incelemeye geçmeden önce önemli bir ayrımı vurgulamakta yarar vardır. Parkinson hastalığı ve Parkinsonizm birbirinden farklı iki kavrama işaret eder. Yukarıda tanımlanan belirtilere sahip olan kişilerde Parkinsonizmin var olduğu söylenebilir ancak Parkinsonizme sahip olan her bireyin Parkinson hastalığına sahip olduğu söylenemez. İlerleyici supranükleer felç, çoklu sistem atropisi, Shy-Draeger sendromu, striatonigral dejenerasyon, olivopontoserebellar dejenerasyon, bazı inmeler, Lewy yapılarının sebep olduğu bunamalar ve Alzheimer hastalığı gibi başka birçok nörodejeneratif hastalıkta da Parkinson hastalığına benzer belirtiler görülebilir; ancak yalnızca substantia nigra dejenerasyonunun yol açtığı hastalık Parkinson hastalığı olarak tanımlanmaktadır (Weiner ve ark., 2013, 11-12).

1.1.1. Parkinson Hastalığının Nedenleri Konusunda İleri Sürülen Görüşler

Parkinson hastalığının kesin sebepleri bilinmemekle beraber, hastalığın neden ortaya çıktığı konusunda farklı yaklaşımlar vardır. Elbette ileri yaşta substantia nigra bölgesinin daha fazla hasar görmesi yaş kriterinin hastalığın en önemli kriterlerinden biri olarak görülmesine sebep olmakla beraber, hastalığa yol açtığı düşünülen temel nedenler arasında bazı genetik ve çevresel faktörlerden de bahsetmek mümkündür.

1997 yılında ilk kez α -sinüklein adı verilen ve sinir hücrelerinin fonksiyonlarının düzenlenmesini etkileyen bir proteinin sentezlenmesini sağlayan “PARK1” adlı genin mutasyonunun Parkinson hastalığına sebep olduğunun keşfedilmesinden sonra genetik faktörlerin bu hastalığın ortaya çıkışındaki en önemli

etkenlerden biri olduğu anlaşılmıştır (Wynbrandt ve Ludman, 2008, 301). O günden bu yana yapılan çalışmalarda Parkinson hastalığına yol açtığı düşünölen en az 13 gen bölgesi ve yedi gen tespit edilmiştir (Tan ve Reichmann, 2010, 7). Örneğın α -sinökleinin yanı sıra PARK5, PARK 8 ve PARK 6 genlerinin de bu hastalığa yol açtığı saptanmıştır (Rosenbaum, 2006, 74; Wynbrandt ve Ludman, 2008, 301).

Çevresel faktörlerin başında uyuşturuıcı madde kullanımı gelmektedir. Damar içi uyuşturuıcı kullananlarda son derece zararlı bir nörotoksin olan metil-4-fenil-1, 2, 3, 6 tetrahidropiridin'e (MPTP) bağılı olarak Parkinson hastalığının ortaya çıktığı 1983 yılından itibaren bilinmektedir. Buna göre MPTP beyinde MPP⁺ adı verilen bir başka nörotoksine dönüşerek nöronlara zarar vermektedir (Tan ve Reichmann, 2010, 6). Dahası bazı herbisit ve pestisitlerin de bu hastalığın ortaya çıkışında etkili olabileceğı yönünde çalışmalar da mevcuttur. Herbisit ve pestisite maruz kalanlarda hastalığın ortaya çıkma sıklığı maruz kalmayanlara göre üç kat daha fazladır (Maragnore, 2000, 87). Bunun yanı sıra bazı çözöcüler ve bazı kimyasalların ve manganez, civa, kurşun gibi bazı metallere aşırı derecede maruz kalmanın da bu hastalığa yol açabildiğine yönelik çalışmalar da mevcuttur (Korell ve Tanner, 2013, 36-37). Beyin iltihabı, kafa travması veya stres gibi diğeri bazı çevresel faktörlerin de Parkinson belirtilerine yol açtığı saptanmıştır (Duvoisin ve Sage, 2001, 8-10).

1.1.2. Parkinson Hastalığının Tedavisinde Kullanılan Yöntemler

Parkinson hastalığının nedenleri kesin olarak bilinmediğinden kanıtlanmış bir sinir koruyucu tedavi yöntemi bulunmamaktadır; bunun yerine hastalığın belirtilerinin tedavisine odaklanılmıştır. Hastalık beyindeki dopamin eksikliğinden kaynaklanan bir rahatsızlık olduğundan, hastalığın tedavisinin temelinde eksilen dopaminin yerine konması gelmektedir. Bunun için de farklı fonksiyonlara sahip ilaç etken maddeleri kullanılmaktadır.

1.1.2.1. Levodopa

Hastalığın tedavisinde birinci ve en fazla kullanılan ilaç etken maddesi beyinde dopamine dönüşebilen doğal bir aminoasit olan levodopadır. Levodopa Parkinson hastalığının belirtilerini en güçlü şekilde tedavi edebilen ilaç etken maddesidir ve hemen hemen her Parkinson hastasında kullanılmaktadır. Ancak levodopa her Parkinson belirtisinin tedavisinde aynı derecede etkiye sahip değildir. Bradikinezi ve rijidite tedavisinde daha az etkiliyken titreme ve postürel instabilite tedavisinde göreceli olarak daha etkilidir. Ancak levodopa tek başına kullanıldığında bulantı, kusma ve postürel hipotansiyon gibi önemli yan etkilere sahiptir; bu nedenle de çoğunlukla karbidopa adı verilen bir diğer ilaç etken maddesiyle bir arada kullanılır. Dahası yıllara yayılan uzun sürelerde kullanıldığında levodopanın tedavideki etkinliği de azalır (Nirenberg ve Fahn, 2005, 3).

Yine de levodopa çeşitli nedenlerle en sık kullanılan ilaç etken maddelerinden biridir. Özellikle ileri yaştaki Parkinson hastalarında demans ve diğer ciddi hastalıklar dopamin agonistleri gibi diğer tedavi yöntemlerinden olumsuz etkilendiklerinden bu tür çoklu hastalıkların tedavisinde levodopa tercih edilmektedir. Bunun yanı sıra postür instabilitesi nedeniyle düşme riski olan daha genç yaştaki hastalarda da levodopa kullanımı tercih edilmektedir (Nirenberg ve Fahn, 2005, 7-8).

Levodopa vücuda alındığında dört yolla dopamine dönüştürülür (L-aromatik amino asit dekarboksilaz (AAAD) enzimi ile dekarboksilasyon, kateşol-O-metiltransferaz (COMT) ile 3-O-metilasyon, tirozin aminotransferaz ile transaminasyon ve tirozinaz veya diğer okside ediciler ile oksidasyon); ancak alınan dozun yalnızca %30'u dopamine dönüştürülebilmektedir (Khor ve Hsu, 2007). Levodopanin absorpsiyonu da son derece hızlıdır. Pik plazma derişimine yalnızca 15 ile 60 dakika arasında ulaşılır. Yemeklerden 30 dakika sonra alındığında ise pik plazma derişimi iki üç kat gecikir ve %30 azalır; bu nedenle aç karnına ve yemeklerden en az 30 dakika önce alınması gerekmektedir. Levodopanin yarı-ömrü

de çok düşüktür; 0,7 ile 1,4 saat arasında değişmektedir. Yaş arttıkça yarılanma ömrü artar ve kadınlarda çok daha yüksek biyoyararlılığa sahiptir (Contin ve Martinelli, 2010). Levodopanın küçük bir kısmı değişmeden vücuttan idrar yoluyla atılır; vücuttan atılımın %10'u ise bağırsak yoluyla gerçekleşir (Khor ve Hsu, 2007).

1.1.2.2. MAO-B İnhibitörleri

Levodopanın yanı sıra Parkinson hastalığının tedavisinde ikinci bir yöntem de beyinde dopamin yıkımına yol açan monoamin oksidaz B (MAO-B) enzimini inhibe edecek selegilin veya rasagilin gibi etken maddelerin kullanılmasıdır. Böylelikle kalan dopamin seviyesinin korunması ve levodopaya mümkün olduğunca geç başlanması sağlanmaya çalışılmaktadır. Selegilin pik plazma derişimine ulaşması da oldukça hızlıdır; genellikle 30–45 dakika içinde bu derişime ulaşılır. Yarı ömrü ise yaklaşık 1,2 saattir. Önemli bir kısmı karaciğerde metabolize olan selegilinin biyoyararlılığı %76 olup çok küçük bir kısmı (%0,01) idrarla değişmeden atılır (Mahmood, 1997). Rasagilin ise daha çok gastrointestinal yolla kana karışır ve biyoyararlılığı selegiline göre daha düşüktür (%36). Pik plazma derişimine 30–45 dakika arasında ulaşan rasagilin de tıpkı selegilin gibi karaciğerde metebolize olur, yarı ömrü 1,3 saattir ve %1'inden daha azı vücuttan idrar yoluyla atılır (Chen ve Ly, 2006). MAO-B inhibitörlerinin temel yan etkileri arasında uykusuzluk, mide bulantısı ve halisünasyonlar sayılabilir (Deleu ve ark., 2002).

1.1.2.3. COMT İnhibitörleri

MAO-B inhibitörlerinin yanı sıra yine dopamin yıkımına yol açan bir başka enzim olan kateşol-O-metiltransferaz (COMT) enzimini inhibe eden etken maddeler de Parkinson tedavisinde kullanılmaktadır. Bu tür ilaç etken maddelerinden en sık kullanılanı entakapondur. Entakapon en hızlı yarı ömre sahip Parkinson ilaçlarından biridir ve yarı ömrü yalnızca 20 dakika kadardır. Kan-beyin bariyerini aşamadığı için beyinde yüksek derişimlere ulaşmaz. Entakapon 8 saat kadar COMT enziminin etkilerini durdurabilir. Karaciğerde metabolize olan bu ilacın %10'undan az bir kısmı

idrar yoluyla atılır. COMT inhibitörlerinin temel yan etkileri arasında diskinezinin artması, bulantı, kusma, ortostatik hipotansiyon, idrarda renk değişikliği ve baş dönmesi sayılabilir. Karaciğerde hepatoksisite ise bir diğer önemli ve hatta ölümcül yan etkidir (Deleu ve ark., 2002).

1.1.2.4. Dopamin Agonistleri

Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan en önemli etken madde kategorilerinden biri de dopamin agonistleridir. Dopamin agonistleri ergolin türevleri (ergot alkaloidleri; bromokriptin, pergolid, lisurid ve kabergolin), ergolin olmayan türevler (ropinirol, pramipeksol ve piribedil) ve aporfinler (apomorfin) olmak üzere üç gruba ayrılır. Her üç grup da doğrudan dopamin reseptörlerini uyarıcı etkiye sahiptir ve dopaminin 5 farklı reseptörünü uyarırlar. D₁, D₂, D₃, D₄ ve D₅ olarak bilinen bu reseptörler D₁ benzeri reseptörler (D₁ ve D₅) ve D₂ benzeri reseptörler (D₂, D₃, D₄) olarak iki grupta toplanırlar (Beaulieu ve Gainetdinov, 2011). Birinci grup reseptörler adenilat siklaza bağlanırlar ve temel olarak intrastriatal nöronlarda konumlanırlar. İkinci grup reseptörler ise adenilat siklaza bağlanmazlar; hatta onun etkisini engellerler ve genellikle aksonlarda konumlanırlar. Parkinson tedavisinde kullanılacak etken maddelerin özellikle D₂ reseptörüne, tercihen D₁ ve D₂ reseptörlerine bağlanması beklenir; çünkü antiparkinson faaliyetin bu reseptörler tarafından tetiklendiği düşünülmektedir (Deleu ve ark., 2002).

Dopamin agonistlerinin levodopa'ya göre önemli avantajları vardır. Bunlar arasında gıda veya aminoasitlerin varlığından etkilenmeksizin beyne ulaşabilmeleri, biriktirilmeye ihtiyaç duymadan doğrudan dopamin reseptörleri üzerinde etkili olabilmeleri, uzun yarı ömre sahip olmaları ve serbest radikal oluşumuna sebep olmamaları sayılabilir (Deleu ve ark., 2002).

Tez kapsamında incelenecek olan etkin maddeler ergolin türevi maddeler olup aşağıda bu maddelerle ilgili olarak detaylı bir şekilde anlatılmıştır.

1.1.2.4.1. Ropinirol

Ropinirol erken dönem veya ilerlemiş Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan yeni geliştirilmiş ergolin olmayan bir dopamin agonistidir. Özellikle kasların katılığı ve spazmları, zayıf kas kontrolü ve titreme gibi hastalık belirtilerinin tedavisinde kullanılır. Dahası son yapılan çalışmalarda ropinirol'ün hastalığın belirtilerini tedavi edici etkisinin yanı sıra, sinirlerin korunmasına da katkı sağladığı bildirilmiştir (Park ve ark., 2013). Hastalığın ilk aşamalarında uygulanan tedavide tek başına kullanılırken, aynı zamanda motor bozukluk gösteren ileri derecede Parkinson hastalığı olan hastalarda levodopa ile beraber de kullanılabilir. Levodopa ile beraber kullanıldığında uygulanan levodopa miktarının azaltılmasına da yardımcı olur (Sadiković ve ark., 2014). Ropinirol, Parkinson hastalığının yanı sıra toplumun yaklaşık yüzde onu ile yirmisini etkileyen bir rahatsızlık olan ve özellikle kadınları etkileyen huzursuz bacak sendromunun tedavisinde de kullanılır ve bu hastalığın tedavisi için FDA'nın onay verdiği dört etken maddeden biridir (Bliwise ve ark., 2005). Ropinirol'ün daha az bilinen ve üzerinde çok az çalışma yapılmış olan bir diğer kullanım alanı da depresyon tedavisidir. Dhir ve Kulkarni (2007) sigma reseptörlerinin beyindeki dopaminerjik ve serotonerjik sistemi etkileyerek depresyonun nörofarmakolojik etkilerini tetiklediğini ve sigma reseptörlerini etkilediği için ropinirol'ün de antidepresan etkisi olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Ropinirol dopaminle benzer bir seçicilikle D₂ benzeri reseptörlere bağlanır. Bu maddenin kimyasal yapısı dopamin ve diğer etkili dopamin agonistlerine benzer şekilde yüzey aktivitesi sağlar; ancak diğer dopamin agonistlerinde görülen ergot ile alakalı yan etkiler ropinirol kullanımında ortaya çıkmaz (Fukuzaki ve ark., 2000).

Diğer dopamin agonistleri gibi ropinirol'ün hızlı salınımı da dopaminerjik yan etkileri en aza indirmek için etkin bir dozun titrasyonunu gerektirir. Ropinirol'ün hızlıca salınan ilk dozu 0,75 mg/gündür. Doz ilk dört hafta boyunca her hafta 0,75 mg/gün arttırılır. İzin verilen azami doz 24 mg/gündür. Ropinirol ağız yoluyla hızlı salınıma imkân tanıyan tablet formunda alındığında, seri bir şekilde ve neredeyse

tamamen absorbe edilir. Azami derişim (T_{max}) değrine ise genellikle dozun alımından sonra 1–2 saat içinde ulaşılır. Ropinirol’un biyoyararlılığı yaklaşık %50’dir. Lipofilik bir amin olarak ropinirol damar içinde etkin bir biçimde dağılır ve düşük plazma protein bağlanması (%10–39) gösterir. Bu madde temel olarak karaciğerde metabolize olur, yaklaşık %10’luk bir kısmı ise değişmeksizin idrar yoluyla atılır. Ropinirol’un metabolizmasından sorumlu enzim sitokrom P450 (CYP) izoenzim CYP1A2 olarak bilinir. Ropinirol’un yarı ömrü ($t_{1/2}$) yaklaşık 5–6 saattir ve bu durum etken maddesi ropinirol olan ilacın günde üç kez alınmasını gerektirir (Tompson ve Vearer, 2007, Deleu ve ark., 2002, Kaye ve Nicholls, 2000).

Ropinirol’un en önemli yan etkilerinin başında diskinezi gelir; diskinezi genellikle levodopa ile beraber kullanımda levodopa miktarının azaltılmasından önce görülür. Bunun yanı sıra mide bulantısı, halüsinasyonlar, baş dönmesi, uyku hali ve postural hipotansiyon da ropinirol kullanımında gözlemlenen yan etkilere dendir. Ropinirol ayrıca siprofloksasin türü ilaçlarla ve östrojenlerle etkileşime girer (Deleu ve ark., 2002).

1.1.2.4.2. Pramipeksol

Ropinirol gibi ergolin olmayan bir dopamin agonisti ve sentetik bir aminobenzotiyazol türevi olan pramipeksol de Parkinson hastalığının erken ve ileri safhalarında kullanılan bir ilaç etken maddesidir. Pramipeksol’un en önemli özelliklerinden biri presinaptik ve postsinaptik D_2 reseptör grubuna özellikle de D_3 reseptörüne büyük bir seçicilikle bağlanmasıdır. Bu bağlanma neticesinde dopaminin sentezini ve sinaptik salınımını azaltır (Antonini ve Calandrella, 2011). Son yapılan çalışmalarda, D_3 reseptörlerinin hareket bozuklukları ile yakından alakalı olduğu bildirilmiştir; dolayısıyla pramipeksol daha çok hareket bozukluklarının tedavisinde kullanılmaktadır (McCormick ve ark., 2014; Yasuda ve ark., 2015). Pramipeksol en seçici dopamin agonistlerinden biridir. D_1 reseptörünü neredeyse hiç uyarmaz, α_2 -adrenoseptörlerine düşük seviyede bağlanır, α_1 -adrenerejik, muskarinik, 5-HT veya β -adrenoseptörlerine de neredeyse hiç bağlanmaz (Dooley ve Markham, 1998). Yine

ropinirol'e benzer şekilde pramipeksol'ün huzursuz bacak sendromu ve Parkinsona bağlı gelişen depresyon durumlarında da kullanıldığı gözlenmiştir (Zhang ve ark., 2015; Inoue ve ark., 2010). Pramipeksol'ün hareket bozukluklarını azaltmaya yönelik etkilerinin yanı sıra sinirlerin korunmasına da katkı sağladığı gözlenmiştir (Dooley ve Markham, 1998).

Ağız yoluyla alınmasının ardından pramipeksol hızla absorbe edilir. 4,5 mg/günlük bir dozun ağız yoluyla alımının ardından maksimum plazma derişimi erkeklerde 5,44, kadınlarda 7,17 µg/L olarak ölçülmüştür. Geniş bir dağılım hacmine sahip olan bu maddenin yarı ömrü 11,6 ile 14,1 saat arasında değişmektedir. Yarı ömür süresi yaşa bağlı olarak da artmaktadır. Asgari hepatik biyodönüşüme uğrayan bu maddenin %80'i böbreklerde metabolize olarak neredeyse hiç değişmeden idrar yoluyla vücuttan atılır (Dooley ve Markham, 1998; Deleu ve ark., 2002). Pramipeksol'ün biyoyararlılığı da oldukça yüksektir ve %90'dan daha büyüktür; ancak böbreklerde metabolize olması, böbrek fonksiyonlarında bozukluk olan hastalarda kullanımını zorlaştırmaktadır (Antonini ve Calandrella, 2011).

Pramipeksol, genellikle ortostatik hipotansiyon gibi yan etkileri asgari seviyede tutmak için düşük dozlarda uygulanmaya başlanır (günde 3 defa, 0,375 mg/gün olacak şekilde) ve dozu aşamalı olarak arttırılır. Uygulanacak maksimum doz genellikle 4,5 mg/gündür. Yapılan çalışmalarda hastalara 1,5 ila 6 mg/gün arasındaki dozlarda pramipeksol verilmiş ve dört haftalık tedavinin ardından hastaların %92'sinin 3 mg/günlük dozda en iyi etki/tolerasyon dengesine sahip oldukları gözlenmiştir (Dooley ve Markham, 1998; Deleu ve ark., 2002).

Pramipeksol'ün yan etkileri arasında diskinezi, baş dönmesi, mide bulantısı, ortostatik hipotansiyon, uykusuzluk, halisünasyonlar, yorgunluk, baş ağrısı ve kabızlık sayılabilir (Dooley ve Markham, 1998). Bunun yanı sıra en sık görülen yan etkilerden biri de ani uyku ataklarıdır; özellikle sürücüler için bu durum ciddi bir sorun yaratmaktadır. İlaç etkileşimlerine gelince, pramipeksol böbrekte metabolize

olan ilaçlarla bir arada alındığında (H_2 antagonistleri, diüretikler, verapamil, kinidin ve kinin gibi) temizlenen miktarı %20 oranında azalır (Deleu ve ark., 2002).

1.1.2.4.3. Piribedil

Ergolin olmayan dopamin agonistlerinden bir diğeri de piribedil'dir. Bir pirimidinilpiperazin türevi olarak piribedil kendine has nitelikleri ile Parkinson tedavisinde sıklıkla kullanılan bir ilaç etken maddesidir. Parkinson hastalığının titreme, bradikinezi ve katılık gibi belirtilerinin tedavisinde kullanılan bu ilaç etken maddesi ropinirol ve pramipeksol gibi tek başına veya levodopa ile beraber kullanılabilir (Deleu ve ark., 2002). Piribedil'i ropinirol ve pramipeksol'den ayıran en önemli niteliği D_2 , D_3 reseptörlerine ve α_2 -adrenoseptörlerine dengeli bir şekilde üçlü bağlanma profiline sahip olmasıdır. Ancak α_1 -adrenoseptörlerine, β -adrenoseptörlerine, histamin reseptörlerine, muskarinik reseptörlere ve nikotinik reseptörlere neredeyse hiç bağlanmaz. Bu da onu en seçici dopamin agonistlerinden biri haline getirmektedir. Piribedil'in α_2 -adrenoseptörlerine bağlanması Parkinson tedavisinde bu maddeye bazı özel avantajlar sağlar. Bu avantajlar arasında motor fonksiyonları kolaylaştırmak, bilişsel performansı geliştirmek, Parkinson hastalığına bağlı depresif ruh halini iyileştirmek, sinir hücreleri için etkin bir koruma sağlamak ve hipotansiyon ve uyku hali gibi diğer dopamin agonistlerinde görülen yan etkileri sınırlandırmak sayılabilir (Millan, 2010).

Piribedil'in biyoyararlılığı ropinirol ve pramipeksol ile karşılaştırıldığında düşüktür; bunun nedeni yoğun bir ilk-geçiş metabolizmasına sahip olmasıdır. Piribedil (temel olarak demetilasyon, *p*-hidroksilasyon ve *N*-oksidasyon ile) karaciğerde metabolize olur. Metabolitler böbrek yoluyla temizlenir ve idrarda değişmemiş ana bileşik saptanmaz (Deleu ve ark., 2002).

Piribedil ağız yoluyla alındığında azami plazma derişimine bir saat içinde ulaşır. Ropinirol ve pramipeksol'e göre daha uzun, yaklaşık 20 saatlik bir yarı ömrü vardır. 80 ile 250 mg/günlük doz aralıklarında kullanılabilmeyle beraber genellikle

150 mg/günlük doz tercih edilmektedir (Jankovic ve Yaltho, 2013, s. 871; Suski ve Stacy, 2013, s. 423).

Piribedil kullanımında en yaygın görülen yan etkiler arasında bulantı, kusma, mide yanması, anoreksi ve kabızlık gibi gastrointestinal yan etkiler sayılabilir. Bu etkileri gidermek için bu ilaçlar genellikle yemekle birlikte alınır. Karaciğerde fonksiyon bozuklukları, baş dönmesi ve baş ağrısı da diğer rapor edilen yan etkilerdendir (Deleu ve ark., 2002). Piribedil, Avrupa'da Parkinson tedavisinde kullanılan bir ilaç olmakla beraber FDA izin vermediği için ABD'de kullanılamamaktadır (Carranza ve ark., 2013, s. 67).

1.2. Tez Maddeleri ile Yapılmış Literatür Çalışmaları

Ropinirol, pramipeksol ve piribedil için literatür araştırmaları yapıldığında ayırma teknikleri, spektrofotometrik ve elektrokimyasal yöntemler ile yapılmış çalışmalara rastlanmıştır. Bu çalışmalar aşağıda çizelgeler halinde özetlenmiştir.

Çizelge 1.1. Ropinirol için ayırma teknikleri ile yapılan çalışmalar.

Analit	Yöntem	Sabit faz	Hareketli faz	Doğrusal aralık ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	Teshis sınırı/Tayın alt sınırı ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	Uygulama	Kaynak
Ropinirol hidroklorür	YPSK-UV	Thermo C 18 kolonu (4,6 mm i.d $\times$ 250 mm)	Asetonitril: 0,02 M KH_2PO_4 (72:28 h/h)	0,5-50	0,0011	Tablet	Kothapalli ve ark., 2012
Ropinirol	YPI TK	-	Metanol: asetonitril (8:2, h/h)	40-120	12	Tablet	Susheel ve ark., 2007
Ropinirol	YPSK-UV	μ -bondapack C18 kolonu (150 $\times$ 4,6 mm; 5 μ)	Metanol: %0,1 Trifloroasetik asit (78:22, h/h)	-	2×10^{-2}	Plazma	Adib ve ark., 2011
Ropinirol hidroklorür	YPSK-UV	C18 kolonu (250 $\times$ 4,6 mm i.d, 5 μ m)	pH 6,0 tamponu: Asetonitril (50:50, h/h)	5-50	0,045	Tablet	Sreekanth ve ark., 2009
Ropinirol	YPSK-UV	C18 kolonu (250 $\times$ 4,6 mm i.d, 5 μ m)	Metanol: 0,05 M asetat tamponu (pH 7) (80:20, h/h)	0,2-100	0,061	-	Azeem ve ark., 2008
Ropinirol	YPSK-UV	Luna CN kolonu (250 $\times$ 4,6 mm i.d, 5 μ m)	Asetonitril: 10 mM nitrik asit (pH 3,0) (75:25, h/h)	0,5-10,0	0,1	Tablet	Önal, 2006
Ropinirol	YPSK-DAD	C18 kolonu (150 $\times$ 4,6 mm, 5- μ m)	Metanol: %0,1 Trifloroasetik asit (22:78, h/h)	0-0,01	0,001	Kan	Hackett, 2006
Ropinirol	YPSK-DAD	Xbridge C18 kolonu (3,0 $\times$ 50 mm, 2,5 μ m)	Asetonitril: Ultra saf su: %25 amonyum hidroksit (400:600:0,04, h/h/h)	0,74-59,36	0,157	Tablet	Nigovic ve ark., 2013
Ropinirol HCl ve bozunma ürünleri	YPI TK	-	Aseton: Sikloheksan: 6 M amonyak çözeltisi (8:5,5:0,5; h/h/h)	100-3000 ng/spot	12,89 ng/spot	-	Mustafa ve ark., 2012
Ropinirol	SK-KS/KS	Hypersil BDS C-18 kolonu (4,6 $\times$ 50 mm, 5 μ m)	Metanol: 10 mM amonyum asetat (pH 4,5) (90:10, h/h)	2×10^{-5} - $1,2 \times 10^{-3}$	-	Plazma	Bhatt ve ark., 2006
Ropinirol	SK-ESI-KS/KS	Hypurity C18 kolonu (50 $\times$ 4,6 mm, 5 μ m)	%0,2 amonyak çözeltisi: Asetonitril (20:80, h/h)	$3,45 \times 10^{-6}$ - $1,2 \times 10^{-3}$	$3,45 \times 10^{-6}$	Plazma	Bharathi ve ark., 2009

Çizelge 1.1. Devam. Ropinirol için ayırma teknikleri ile yapılan çalışmalar.

Analit	Yöntem	Sabit faz	Hareketli faz	Doğrusal aralık ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	Teşhis sınırı/Tayın alt sınırı ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	Uygulama	Kaynak
Ropinirol ve safsızlıkları	YPSK-DAD	Kromasil C8 100 ^o A kolonu (250 × 4,6 mm, 5 μm)	A: 19,6 mM KH_2PO_4 : Asetonitril (98: 2, h/h) (pH 7,0) B: Asetonitril	0,21–0,45	-	Tablet	Kakouris ve ark., 2014
Ropinirol, safsızlıkları ve bozunma ürünleri	UPSK-DAD	Waters Aquity BEH C-8 kolonu (100 × 2,1 mm, 1,7 μm)	A: 0,01 M K_2HPO_4 tamponu (pH 7,2): Asetonitril (90: 10, h/h) B: 0,01 M K_2HPO_4 tamponu (pH 7,2): Asetonitril (50: 50, h/h)	2,5-7,5	0,25-1,1	Tablet	Krishnaiah ve ark., 2010
Ropinirol hidroklorür ve safsızlıkları	İyon çifti SK-UV	Hypersil BDS C8 kolonu (250 × 4,6 mm, 5 μm)	A: 0,01 M fosforik asit-0,01 M sodyum-1-hekzan sülfonat (pH 6,5): Asetonitril (85: 15, h/h) B: Su: Asetonitril (40: 60, h/h)	-	0,03-0,2	-	Nagarjuna ve ark., 2006
Ropinirol ve safsızlıkları	Kapiler SK	Nucleosil 100-5 C18 kolonu, 5 μm	Asetonitril–8,7 mM 2-(N-morfolino)etan sülfonik asit (pH 6,0) (55: 45, h/h)	0-25	1,1-2,4	-	Coufal ve ark., 1999
Ropinirol ve safsızlıkları	Kapiler elektroforez	-	Borat tampon: Asetonitril: MgSO_4	0-25	-	-	Coufal ve ark., 1998
Ropinirol ve safsızlıkları	YPSK-UV (Kemometrik)	X-Bridge™ kolonu (3,0 × 100 mm, 3,5 μm)	-	-	-	-	Jancic-Stojanovic ve ark., 2009

Çizelge 1.2. Ropinirol için spektroskopik yöntemler ile yapılan çalışmalar.

Yöntem	Dalga boyu (nm)	Çözücü ortamı	Doğrusal aralık ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	Teshis sınırı ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	Tayin alt sınırı ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	Uygulama	Kaynak
Birinci türev spektrofotometri	238	Distile su	5-30	1,65	5,00	-	Kothapalli ve ark., 2012
UV- spektrofotometri	250	Metanol	2,5-24	0,4805	1,6021		
Vis- spektrofotometri	842	Asetonitril	0,6-8	$1,87 \times 10^{-2}$	$6,23 \times 10^{-2}$	Tablet	Aydoğmuş, 2008
Spektrofluorimetri	464 (eksitasyon) 525 (emisyon)	Distile su	0,01-1,3	$1,2 \times 10^{-3}$	$3,9 \times 10^{-3}$		
UV -vis spektrofotometri	410 (bromfenol mavisi ile)	Distile su	2,5-20	0,0162	0,054	Tablet	Önal ve Çağlar, 2007
UV-spektrofotometri	250	Etanol	5-30	-	-	Tablet	Susheel ve ark., 2007

Çizelge 1.3. Ropinirol için voltametri ile yapılan çalışmalar.

Yöntem	Elektrot	Destek elektroliti	Doğrusal aralık ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	Teshis sınırı ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	Tayin alt sınırı ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	Uygulama	Kaynak
KDV DPV	CKE	0,1 M sülfürik asit	0,15-5,94 0,30-5,94	0,033 0,074	0,11 0,246	Tablet	Nigovic ve ark., 2013
AdSKDV (L-dopa ile eş zamanlı)	KNT-NAF/CKE	0,1 M sülfürik asit	0,029-2,976	$4,76 \times 10^{-3}$	$1,63 \times 10^{-2}$	Serum	Sadikovic ve ark., 2014

Çizelge 1.4. Pramipeksol için ayırma teknikleri ile yapılan çalışmalar.

Analit	Yöntem	Sabit faz	Hareketli faz	Doğrusal aralık ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	Taahhüt sınırı/ Tayin alt sınırı ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	Uygulama	Kaynak
S-pramipeksol ve safsızlıkları	YPSK-UV	Chiralpak AD-H kolonu (4,6 × 150 mm, 5 μm)	n-heksan: Etanol: n- butilamin (75:25:0,1, h/h/h)	0,25 – 3,0 (R- enansiyomer) 50 – 150 (S-enansiyomer)	0,08 0,10	-	Ramisetti ve ark., 2015
Pramipeksol ve safsızlıkları	YPSK-UV (Kemometrik)	XTerra® C18 kolonu (150 × 4,6 mm, 3,5 μm)	Asetonitril: Su (41 mM NaClO ₄ , pH 2.5) (8: 92, h/h)	30 – 300 (Pramipeksol) 0,1 – 1 (Safsızlıklar)	- 0,03	-	Vemic ve ark., 2015
Pramipeksol ve Dekspramipeksol (DEX)	SK-KS/KS	CHIRAL-PAK AD-H kolonu (250 × 4,6 mm, 5 μm)	Hekzan: Etanol (77,5:22,5, h/h)	1,5 × 10 ⁻⁴ – 1 × 10 ⁻³	1,5 × 10 ⁻⁴ (1 $\mu\text{g mL}^{-1}$ DEX varlığında)	İnsan plazması	Wei ve ark., 2014
Pramipeksol	YPSK-UV (Kemometrik)	C18 kolon (4,6 × 150 mm, 5 μm)	Amonyum asetat (0.5%): Asetonitril (95:5, h/h) (pH 8,0)	5 × 10 ⁻⁵ – 2	1 × 10 ⁻⁴	İnsan plazma ve idrarı	Ghasemi ve ark., 2014
Pramipeksol dihidroklorür	YPSK-UV	C18 kolonu (4,6 × 150 mm, 85 μm)	Metanol: Amonyum asetat tamponu (75: 25, h/h)	1 – 100	-	Tablet	Venkata Rajesh ve ark., 2013
Pramipeksol dihidroklorür ve bozunma ürünleri	YPSK-UV	Ace5-C18 kolonu (4,6 × 250 mm, 5 μm)	Amonyum asetat (10 mM): Asetonitril (75: 25, h/h)	0,5 – 30	0,023	Farmasötik dozaj formu	Panditrao ve ark., 2011
Pramipeksol	GK-KS	Phenomenex Zebron ZB-5ms kapiler kolon (%5 fenil–metilsilikon, 15 m × 0,25 mm, 0,25 μm)	Helyum	2 × 10 ⁻⁵ – 10 ⁻³	2 × 10 ⁻⁵	Fare plazması	Panchal ve ark., 2011

Çizelge 1.4. Devam. Pramipeksol için ayırma teknikleri ile yapılan çalışmalar.

Analit	Yöntem	Sabit faz	Hareketli faz	Doğrusal aralık ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	Tehiş sınırları/ Tayin alt sınırı ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	Uygulama	Kaynak
Pramipeksol	YP/TK	Silika jel 60F-254	Etil asetat: Toluen: Metanol: Amonyak (8: 1,5: 0,5: 0,6, h/h/h/h)	200 – 2000 ng/spot	30 ng/spot	Tablet	Pawar ve Dhaneshwar, 2011
Pramipeksol	YPSK-ED YPSK-UV	Zorbax Rx C8 kolonu	-	0,05 – 15 (plazma) 0,01 -10 (idrari)	-	İnsan plazma (ED) ve idrari (UV)	Lau ve ark., 1996
Pramipeksol	UPSK-KS/KS	Waters Acquity UPLC BEH C18 kolonu (2,1 × 100 mm, 1,7 μm)	Amonyum format (pH 7,5): Asetonitril (15: 85, h/h)	2×10^{-5} – 0,0402	-	İnsan plazması	Yadav ve ark., 2010
Pramipeksol	SK-MS/MS	Discovery CN kolonu (4,6 × 50 mm, 5,0 μm)	Amonyum asetat tamponu (0,01 M, pH 4,4): Asetonitril (30: 70, h/h)	2×10^{-5} – 0,00354	2×10^{-5}	İnsan plazması	Brahathi ve ark., 2009
Pramipeksol ve safsızlıkları	YPSK-UV (Kemometrik)	C18 kolonu (4,6 × 250 mm, 5 μm)	Asetonitril: Fosfat tampon (60: 40, h/h)	5 – 40	1,35	Tablet	Srinubanu ve ark., 2006
Pramipeksol dihidroklörür monohidrat enansiyomerleri	YPSK-UV	Chiralpak AD kolonu (4,6 × 250 mm, 10 μm)	n-hekzan: Etanol: Dietilamin (70: 30: 0,1, h/h/h)	0,9 – 6	0,03 (R- enansiyomer)	-	Pathare ve ark., 2006
Pramipeksol	YPSK-KS/KS (Atmosferik basınçlı kimyasal iyonizasyon)	Zorbax SB CN kolonu	Su: Amonyum asetat (0,1 M): Metanol (15: 5: 80, h/h/h)	0,05 – 5	-	İnsan plazması	Lau ve ark., 1996
Pramipeksol	Kapiler elektroforez	Erimiş silika kapiler (75 $\mu\text{m} \times 75 \text{ cm}$ ve 75 $\mu\text{m} \times 60 \text{ cm}$)	Borat tamponu (50 mM, pH 10,3), tetrabutylamonyum bromür (30 mM) ve aseton (%15, h/h)	0,025 – 1	0,01	İdrar	Musenga ve ark., 2008

Çizelge 1.5. Pramipeksol için spektroskopik yöntemler ile yapılan çalışmalar.

Analit	Yöntem	Dalga boyu (nm)	Çözücü ortamı	Doğrusal aralık ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	Teshis sınırı/ Tayin alt sınırı ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	Uygulama	Kaynak
Pramipeksol dihidroklorür	Absorpsiyon maksimumu (A) Birinci türev (B) Eğri altındaki alan (C) Spektrofotometrik	262 278 ve 246 258 – 266	Distile su	10 – 50	-	Tablet	Pawar ve ark., 2013
Pramipeksol dihidroklorür	Para-dimetil aminosinnamaldehit (A) ve vanilin ile kondensasyon (B)	525 (A) 425 (B)	-	50 – 350 10 – 50	-	Farmasötik formülasyon	Middi ve Manjunath, 2012
Pramipeksol	Spektrofotometrik (A) Spektroflorimetrik (B) (7-kloro-4-Nitrobenzofurazon ile)	474 (A) 470 (eksitasyon) 529 (emisyon)	Kloroform	10 – 60 0,3 – 3	2,08 0,074	Tablet	Önal, 2011
Pramipeksol dihidroklorür	Spektrofotometrik (A) Spektrofotometrik (B)	262 (A) 263 (B)	Distile su Metanol	10 – 50 5 – 40	1,395 2,034	Tablet	Thangabalan ve ark., 2011
Pramipeksol dihidroklorür	Spektrofotometrik (Hidrotropik çözücü maddesi olarak 2 M sodyum asetat ve 8 M üre çözeltisi (%50:50, h/h) kullanılarak)	262	Sodyum asetat (2 M); Üre (8 M) (50: 50, h/h)	15 – 75	-	Tablet	Jain ve ark., 2011
Pramipeksol dihidroklorür monohidrat	Spektrofotometrik	261	-	4 – 60	-	Tablet	Babu ve Raju, 2007

Çizelge 1.6. Pramipeksol için elektrokimyasal yöntemler ile yapılan çalışmalar.

Analit	Yöntem	Elektrot	Destek elektroliti	Doğrusal aralık ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	Teshis sınırı/ Tayin alt sınırı ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	Uygulama	Kaynak
Pramipeksol dihidroklorür monohidrat	DPV	ERGONR/CKE	pH 6,0 fosfat tamponu	$3,03 \times 10^{-3}$ – 4,53	$8,46 \times 10^{-4}$	Farmasötik formülasyon ve idrar	Narayana ve ark., 2015
Pramipeksol dihidroklorür monohidrat	DV ve Amperometrik <i>i-t</i> tekniği	fÇDKNT/CKE	pH 7,0 fosfat tamponu	3,77 – 94,62 (DV) 1,51 – 102,78 (<i>i-t</i>)	0,07 (DV) 0,06 (<i>i-t</i>)	İnsan serumu ve tablet	Cheemalapati ve ark., 2014
Pramipeksol	DV, KDV, EIS	GR/CKE $\text{Bi}_2\text{O}_3/\text{CKE}$	pH 4,5 BR tamponu	0,04 – 0,3 (KDV) (GR/CKE)	0,012 (KDV) (GR/CKE)	Tablet	Jain ve ark., 2013
Memantin hidroklorür ve Pramipeksol dihidroklorür monohidrat	Potansiyometri	Potansiyometrik membran sensörleri	pH 4,0 ve 6,0 asetat tamponu	30,22 – 30229,74 (Memantin) 0,30 – 3022,97 (Pramipeksol)	-	Tablet ve insan plazması	Merey ve ark., 2012

Çizelge 1.7. Piribedil için ayırma teknikleri ile yapılan çalışmalar.

Analit	Yöntem	Sabit faz	Hareketli faz	Doğrusal aralık ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	Teşhis sınırı/Tayin alt sınırı ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	Uygulama	Kaynak
Piribedil	YPSK-UV	ZORBAX Eclipse XDB-C18 kolonu ($4,6 \times 250$ mm, $5\mu\text{m}$)	Potasyum dihidrojen fosfat (pH 3.3): Asetonitril (73:27, h/h)	0,00996 – 0,05974	-	Tablet	Li ve ark., 2014
Piribedil	YPSK-DAD	Phenomenex Luna C18 kolonu ($150 \times 4,6$ mm, $5\mu\text{m}$)	Fosfat tamponu (0,01 M): Asetonitril (50: 50, h/h)	$3,16 \times 10^{-2}$ – $31,6 \times 10^2$	0,1072 (idrar) 0,0966 (serum) 0,0539 (tablet)	İnsan serumu, idrari ve tablet	Altıokla ve ark., 2008
Piribedil	Miseller elektrokinetik kapiler kromatografi	Erimiş silika kapiler ($50\mu\text{m} \times$ 72 cm)	50 mM borat tamponu (pH 8.0) (50 mM SDS içeren)	5 – 100	1	Tablet	Yardımcı ve ark., 2004
Piribedil ve metabolitleri	YPSK-UV	C18 kolonu	Fosfat tamponu (0,01 M): Asetonitril (50: 50, h/h)	-	-	Plazma	Sarati ve ark., 1991

Çizelge 1.8. Piribedil için spektroskopik yöntemler ile yapılan çalışmalar.

Analit	Yöntem	Dalga boyu (nm)	Çözücü ortamı	Doğrusal aralık ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	Teshis sınırı/ Tayin alt sınırı ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	Uygulama	Kaynak
Bisakodil Piribedil	Spektrofotometrik (yük transferi ve iyon çifti kompleksi ile)	518 400 – 415	Asetonitril Kloroform	2 – 300 1 – 240	0,3 – 3,6 0,1 – 2,0	Tablet	Abdel-Hay ve ark., 2004
Amineptin hidroklorür Piribedil	Spektrofotometrik (iyon çifti kompleksi ile)	490	Metanol: Distile su (%5) HCl: Distile su (%0,5)	5 – 40 5 – 40 5 – 50	-	Tablet	Abdel-Gawad, 1998
Trimebutin maleat			Distile su				
Ketokonazol Piribedil	Spektrofotometrik (yük transferi ve iyon çifti kompleksi ile)	460 410	Asetonitril Kloroform	5 – 80 1 – 18	-	Tablet	Abdel-Gawad, 1997
Prazosin HCl							
Ketokonazol Piribedil	Spektrofotometrik (yük transferi ve iyon çifti kompleksi ile)	359 – 364 407 – 410	-	-	-	Tablet ve krem	Issa ve ark., 2002
Trimetazidin HCl							

Çizelge 1.9. Piribedil için elektrokimyasal yöntemler ile yapılan çalışmalar.

Analit	Yöntem	Elektrot	Destek elektroliti	Doğrusal aralık ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	Teshis sınırı/ Tayin alt sınırı ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	Uygulama	Kaynak
Piribedil	Potansiyometrik akış enjeksiyon analizi	Kimyasal modifiye KPE	pH 3,5 – 6,0 HCl (10^{-4} M)	0,224 – 298,50	0,218	Tablet ve idrar	Ibrahim, 2005
Buspiron hidroklorür Piribedil	Adsorptif sıyırma voltametri	Asılı ciya damla elektrot	pH 7,0 BR tamponu	1×10^{-3} – 0,03 1×10^{-3} – 0,03	2×10^{-4} $1,9 \times 10^{-4}$	Tablet	Sabry ve ark., 2004
Piribedil	DV, DPV, KDV	CKE	0,1 M H_2SO_4 ve pH 5,7 asetat tamponu	0,6 – 298,50 0,6 – 238,80	0,167 (DPV, H_2SO_4) 0,082 (KDV, H_2SO_4) 0,030 (DPV, pH 5,7) 0,018 (KDV, pH 5,7)	Tablet ve serum	Uslu ve Özkan, 2003
Piribedil (PD)	Potansiyometrik	PD-[BiI4]/DBP PD-[BiI4]/DOP PD2-[HgI4]/DBP PD2-[HgI4]/DOP	pH 5,0 fosfat tamponu	5,97 – 2985,07	-	İnsan plazma ve idrarı, tablet	Abdel-Gawad ve ark., 2003
Piribedil	Potansiyometrik	PD-TPB/DBP PD-TPB/DOP	pH 5,0 fosfat tamponu	5,97 – 2985,07	-	Plazma, idrar ve tablet	Issa ve ark., 2000

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Elektrokimya

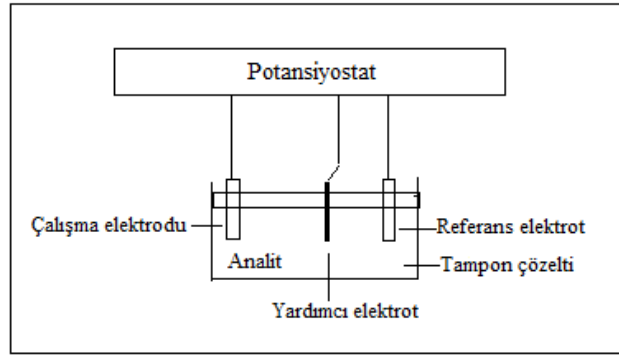
Temel olarak elektrokimya çözelti/elektrot yüzeyinde gerçekleşen elektron transferleri ile ilgilendir. Bu transferler yüzeyde oluşan indirgenme veya yükseltgenme tepkimeleri ile gerçekleşir. Bu tepkimeler ise elektrokimyasal hücre adı verilen bir yapı içinde gerçekleşir; bu yapı kimyasal enerji ve elektrik enerjisi arasındaki alışverişe imkân tanıyacak bir yapıdır. Elektrokimyasal hücreler kimyasal tepkime sonucu elektrik üreten voltaik (diğer bir ifadeyle galvanik) hücreler ile kimyasal tepkimeyi yönlendirecek elektrik enerjisini de içeren elektrolitik hücreler olmak üzere ikiye ayrılır (Kelter ve ark., 2009).

2.1.1. Elektrokimyasal Hücreler

Bir elektrokimyasal hücre en temel haliyle bir çözeltiye daldırılmış elektrotlardan oluşan bir yapıdır ve iki temel bileşenden oluşur. Bunlardan birincisi iyonların hareketi ile yükün taşındığı elektrolitlerdir. Elektrolitler (1) bir maddenin çözücünün içinde çözünmesiyle, (2) bir katı maddenin eritilmesiyle veya (3) iyon iletimine izin veren katı maddelerden oluşan bileşiklerdir (Bard ve ark., 2008, 222-223). Elektrolitlerin dışında elektrokimyasal hücrenin ikinci temel bileşeni ise elektronların hareketiyle yükün taşındığı elektrotlardır. Elektrotlar elektronların hareketlerini dikkate alarak onların potansiyellerini ölçmek veya kontrol etmek için kullanılan, metallere veya yarı iletkenlerden oluşan malzemelerdir (Newman ve Thomas-Alyea, 2004, 2).

Elektrokimyasal hücreler genellikle elektrot sayısına göre tanımlanır ve elektrot sayısı yapılacak analize göre değişiklik gösterebilir. En sık kullanılan elektrokimyasal hücreler iki ve üç elektrotlu hücrelerdir. Bu hücrelerin nasıl

oluşturulduğunu incelemeyen önce elektrotları tanımlamak gerekir. Kullanılan elektrotlardan birincisi çalışma elektrodudur. Çalışma elektrodu, üzerinde analiz edilecek tepkimenin oluştuğu elektrotlardır ve gerilimleri zamana göre doğrusal olarak değişir. İkinci tip elektrotlar referans elektrotlardır ve çalışma elektrodunun gerilimi bu elektrotla karşılaştırılarak kararlı ve sabit bir potansiyel sağlanmaya çalışılır. Üçüncü elektrot tipi olan yardımcı elektrotlar ise akımın hücre içerisinde geçerek çalışma elektroduna aktarılmasını sağlayan ancak bunu yaparken analiz edilen veya çözeltide bulunan maddelerle tepkimeye girmeyecek maddelerden seçilen elektrotlardır (Ciobanu ve ark., 2007, 7-8).



Şekil 2.1. Elektrokimyasal hücre şeması (Doğan Topal, 2011, 9).

İki elektrotlu hücrelerde, elektrotlardan biri çalışma ve referans elektrotlarını kendi bünyesinde birleştirirken, ikinci elektrot yardımcı elektrot ile ikinci bir referans elektrodu kendi bünyesinde birleştirir. Bu yapı, yakıt hücreleri ve pillerde olduğu gibi, elektrokimyasal hücreye referans elektrodun güvenilir bir pozisyonda yerleştirilemeyeceği durumlarda kullanılır (Lvovich, 2012, 172).

Elektrokimyada çok daha yaygın olarak kullanılan üç elektrotlu hücrelerde ise yukarıda belirtilen her üç elektrot da kullanılır (Şekil 2.1). Üç elektrotlu hücreler özellikle hücre direncinin göreceli olarak yüksek olduğu durumlarda kullanılır. Bu hücrelerde referans elektrottan akım geçmediği (veya çok az geçtiği) için potansiyelin kontrolünde daha güvenilir bir ortam sağlanmış olur. Deneysel olarak,

referans elektrot mümkün olduğunca çalışma elektroduna yakın olarak konumlandırılır; böylelikle çözelti direnci en aza indirgenmiş olur (Chen, 2007, 35).

Tüm elektrokimyasal tepkimeler akım iletimini destekleyebilecek çözünebilir iyonlar içeren bir çözücünden oluşan ve destek elektroliti olarak adlandırılan bir çözelti içinde gerçekleşir. Destek elektrolitinin nitelikleri elektrokimya deneylerinde son derece önemlidir. Elektrolit, elektrotlar arasında iyonların hareketini sağlamaya elverişli ve çözücü, tepkimeye girecek maddeleri iyi çözebilecek kadar güçlü olmalıdır. Dahası çözücünün reaktifliği düşük olmalıdır; böylelikle çözücü analiz edilecek madde ile tepkimeye girmez (Creager, 2007, 57). Kısacası iyi bir çözücü Wang'ın ifadesiyle (2006, 117) “elektriksel olarak iletken, elektrokimyasal olarak aktif, kimyasal olarak reaktif” olmalıdır. En sık kullanılan çözücülerden biri (genellikle iki kez arıtılmış) sudur; ancak elektrokimyada suyun yanı sıra su içermeyen çözücüler de (örneğin asetonyitril, propilen karbonat, dimetilformamid, dimetilsülfoksit ve metanol) kullanılır. Bazen de su ve su içermeyen çözücüler karıştırılarak kullanılabilir (Wang, 2006, 117-118).

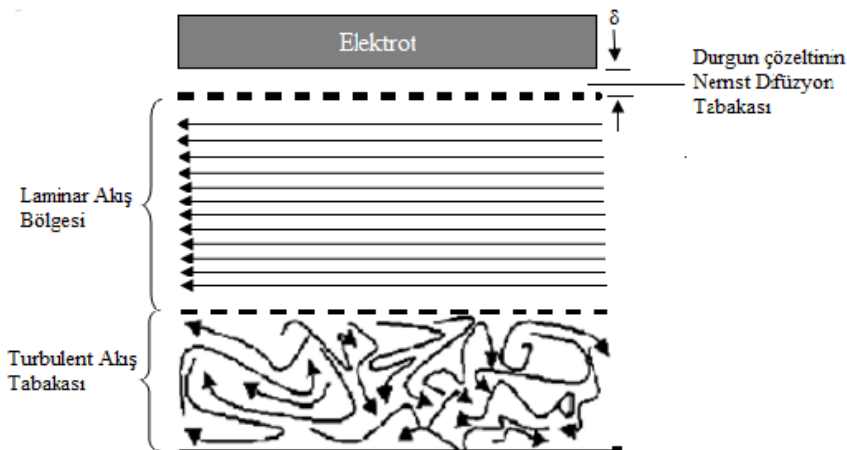
Destek elektrolitlerinin kullanılmasının en önemli nedeni hücrede ohmik voltaj düşüşlerini en aza indirmek ve analiz edilecek maddenin elektriksel göçe katılımını engellemektir. En sık kullanılan destek elektrolitleri arasında klorürler ve sülfatlar ile lityum, sodyum, potasyum nitratları gelir. Ayrıca asit ve baz içeren tampon çözeltiler de (ki bunlar aynı zamanda çözeltinin pH'sını da kontrol ederler) sıklıkla kullanılır. Destek elektrolitinin derişimi genellikle 0,1 ile 1,0 M arasında değişir (Thomas ve Henze, 2001, 97).

Elektrotların elektrokimyasal hücre içindeki hareketleri iki farklı türde akım yaratır. Bunlardan birincisi elektrodun daha negatif potansiyellere yönlendirilmesiyle ortaya çıkar. Negatif potansiyellerde elektronların enerjisi artar; bu enerji öyle bir seviyeye ulaşır ki elektronlar elektrottan çözeltiye doğru akarlar. Bu akıma indirgenme akımı adı verilir. Elektrot daha pozitif potansiyellere yönlendirildiğinde de tam tersine elektronların enerjisi azalır ve öyle bir seviyeye düşer ki çözeltideki

elektronlar elektroda doğru akmaya başlarlar. Bu akıma da yükseltgenme akımı adı verilir. Bu süreçlerin gerçekleştiği kritik potansiyeller ise sistemdeki kimyasal maddelerin standart potansiyelleri ile (E^0) alakalıdır (Bard ve Faulkner, 2001, 3).

2.1.2. Elektrokimyasal Hücrede Akış Bölgeleri ve Tabakalar

Bazı elektrokimyasal çalışmalarda elektrokimyasal hücredeki çözeltinin karıştırılması gerekir. Bu karıştırma sırasında elektrot yüzeyi ile çözelti arasında elektron alışverişinin gerçekleşmesine imkân tanıyan heterojen tabakalar meydana gelir. Çözeltinin karıştırılması esnasında ise karıştırma hızına göre iki farklı akış bölgesi oluşur. Bunlardan birincisi karıştırma hızının az olduğu durumlarda ortaya çıkan laminar akış bölgesidir. Laminar akış bölgesinde akışın hareketi daha yumuşak ve düzgündür; bu bölgede sıvı tabakaları elektrot yüzeyine paralel bir yönde birbirlerinin üzerinden kayarlar. Karıştırma hızının yüksek olduğu durumlarda ise çalkantılı akış bölgesi ortaya çıkar; bu bölgede akış düzensiz ve dalgalıdır. Karıştırılan bir elektrokimyasal hücrede çalkantılı akış bölgesi elektrot yüzeyinden uzakta iken, laminar akış bölgesi elektrot yüzeyine yakındır (Şekil 2.2.) (Skoog ve ark., 2004, 674-675).



Şekil 2.2. Elektrot yüzeyi ile çözelti arasındaki tabakalar (Skoog ve ark., 1996, 470).

Bu akış bölgeleri ile elektrot yüzeyi arasında, elektrot bölgesinden δ cm uzaklıkta akışın hızının neredeyse sıfır olduğu sabit ve istikrarlı bir bölge vardır ki bu bölgeye “Nernst Difüzyon Tabakası” adı verilir (Skoog ve ark., 2004, 674-675). Bu tabakada difüzyon veya göç yoluyla kütle transferi ortaya çıkar. Bu tabakanın kalınlığı değişkenlik göstermektedir; örneğin bu kalınlık geniş yüzeyli bir elektrotta laminar akış bölgesi üzerinde akış yönünde artar (Masuko ve ark., 1997, 118).

2.1.3. Elektrokimyada Kullanılan Akımlar

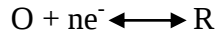
Bir elektrot sistemine bir gerilim uygulandığında ortaya iki farklı türde akım çıkabilir. Bunlardan birincisi kapasitif veya yükleyici akım (I_c) olarak bilinir. Bir elektrot elektrolit çözeltisine daldırıldığında negatif yükle yüklenir ve pozitif yüklü iyonları kendisine doğru çekmeye başlar. Ters yüklü iyonlar elektrot ile elektrolit arasındaki ara yüzeyin iki tarafında birikince bu ara yüzde bir elektriksel çift tabaka oluşur. Bu çift tabaka bir kapasitör gibi davranır ve bu kapasitörü yüklemek için reaksiyona bağlı olmayan bir akım oluşur. İşte bu akıma kapasitif veya yükleyici akım denir. Bu akımın ölçümler sırasında mümkün olduğunca ortadan kaldırılması çok önemlidir; çünkü bu akımın ortaya çıkmaması veya çok küçük olması tayin sınırını düşürür ve daha doğru ölçüm yapılmasını sağlar (Bard ve ark., 2008, 89-90).

Elektrot sisteminde ortaya çıkan ikinci akım da faradayik akım (I_f) olarak bilinir. Faradayik akım analiz edilecek maddenin elektrot yüzeyinde tepkimeye girmesiyle ortaya çıkan akımdır. Elektrot-elektrolit ara yüzeyi boyunca yükün aktarımıyla bir yükseltgenme/indirgenme meydana gelir. Elektrotlarda değişikliğe uğrayan madde miktarı ise elektrolitin içinden geçen elektrik akımının miktarı ile doğru orantılıdır. Bu kurala Faraday Kanunu adı verildiğinden bu elektrik akımına da faradayik akım adı verilir (Olson ve Lacourse, 2004, 534).

2.1.4. Elektrokimyada Faradayik İşlemler

Elektrot yüzeyinde meydana gelen işlemlerden biri elektronların elektrot ile çözelti ara yüzeyi arasındaki transferidir. Bu işlem sırasında yükseltgenme ve indirgenme tepkimeleri meydana gelir ve bu tepkimeler Faraday kanunlarına uygun olarak ortaya çıktığı için faradayik işlemler olarak adlandırılırlar (Bond, 1980, 71).

Çözelti ve elektrot arasındaki ara yüzeyden akım iletilirken elektrotlardan birinde yükseltgenme, diğerinde de indirgenme tepkimesi meydana gelir. Bu tepkime şu ifadeyle gösterilir:



O yükseltgenmiş, R indirgenmiş hali ifade eder. Bu çerçevede Alman bilim adamı Walther Nernst'in ortaya koyduğu denklemde elektrot potansiyelinin saptanması sağlanır. Buna göre elektrot potansiyeli elektroaktif türün elektrot yüzeyindeki derişimine bağlı olarak ortaya çıkar. Nernst denkleminin formülü şudur:

$$E = E^0 + \frac{2.3RT}{nF} \log \frac{C_0}{C_R}$$

Bu formülde E^0 yükseltgenme/indirgenme tepkimeleri için standart potansiyeli, R gaz sabitini ($8,314 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$), T sıcaklığı ($^{\circ}\text{K}$), n tepkimede transfer edilen elektron sayısını ve F Faraday sabitini (96487 kulomb) ifade eder (Bard ve ark., 2008, 444).

2.1.5. Elektrokimyasal Bir Olayda Kütle Aktarım İşlemleri

Kütle aktarımı analiz edilecek bir maddenin çözelti içinde bir yerden başka bir yere hareket etmesi sürecini ifade eder. Elektrokimyada kütle aktarımı ise analiz

edilecek maddenin elektrot yüzeyinden veya elektrot yüzeyine aktarım mekanizmalarına işaret eder (Olson ve Lacourse, 2004, 532). Kütle aktarımı üç farklı şekilde gerçekleşir. Bunlardan birincisi konveksiyondur. Konveksiyon bir maddenin mekanik bir güç uygulanmasıyla ortaya çıkan hareketidir. Genellikle elektrolit çözeltisinin karıştırılması, hücre içinde akıtılması, titreştirilmesi, bazen de elektrodun hareket ettirilmesiyle (döndürme veya titretme gibi) ortaya çıkar (Pletcher ve Walsh, 1990, 19). Doğal konveksiyon elektrokimyasal hücrelerde daima mevcuttur; çünkü bu hücrelerdeki termal değişimler veya yoğunluk değişimleri bir hareket yaratır. Ancak doğal konveksiyon kütle aktarımını çok etkilemez. Voltametrik deneylerde güç uygulanması ile ortaya çıkan konveksiyon ise genellikle elektrot yüzeyine kütle aktarımını artırıcı bir etki sağlar (Olson ve Lacourse, 2004, 532).

Kütle aktarımının ikinci yolu göçtür. Göç yüklü taneciklerin potansiyel değişimi nedeniyle hareket etmesidir. Bu hareket elektriksel alanın etkisi ile yüklü taneciklerin zıt yüklü kutba çekilmesiyle ortaya çıkar. Elektrokimyasal hücrede anyonlar anoda, katyonlar katoda doğru hareket eder. Göçe yol açan güçler tamamen elektrostatik olduğundan iyonlar arasında ayırım yapmazlar (Pletcher ve Walsh, 1990, 18). Elektrot ile çözelti ara yüzeyine yakın bir noktada bulunan ve herhangi bir yükü olan tüm tanecikler bu elektrostatik güçle ya çekilirler ya da itilirler. İyonların çözünme etkileri ve çözeltide meydana getirdiği difüze tabaka etkileşimleri nedeniyle gerçek çözeltelerde göçü doğru bir şekilde hesaplamak güçtür. Bu nedenle, birçok elektrokimyasal ölçüm kendisi elektrolize girmeyen, ancak tepkimeye girecek maddeleri göçsel etkilerden koruyacak bir elektrolit içeren çözeltiye gerçekleştirilir (Daniele ve Bragato, 2014, 375).

Kütle aktarımının son yolu ise difüzyondur. Difüzyon her çözeltide meydana gelir ve bunun nedeni çözünenlerin eşit olmayan derişimleridir. Difüzyon özellikle elektroliz deneylerinde önemlidir, çünkü dönüşüm reaksiyonu ancak elektrot yüzeyinde gerçekleşir. Dolayısıyla elektrotta çözeltinin geri kalanına göre daha düşük bir tepkimeye giren madde derişimi görülür (Daniele ve Bragato, 2014, 374).

Difüzyon kontrollü elektrokimyasal olaylarda madde, derişimin fazla olduğu bölgeden derişimin az olduğu bölgeye doğru akar. Bu akı Fick'in birinci kanunu olarak bilinen bir formülle ifade edilir (Ciobanu ve ark., 2007, 18).

$$-J_0(x,t) = D_0 \frac{\partial C_0(x,t)}{\partial x}$$

Bu formüle göre bir parçacığın (O) akısı, elektrottan uzaklık (x [cm]) ve zamana (t [sn]) göre derişimindeki değişimin (C_0 [mol cm⁻³]) bir fonksiyonudur. Bu formülde $J_0(x,t)$ [mol cm⁻² sn⁻¹] O parçacığının akısını, D_0 [cm² sn⁻¹] ise difüzyon katsayısını ifade eder.

Fick'in ikinci kanunu ise derişimde zamanla meydana gelen değişimi akının pozisyonundaki değişimle ilişkilendirir; yani derişimin hem zamana hem de uzaklığa bağlı olarak nasıl değiştiiğini ortaya koyar (Ciobanu ve ark., 2007, 18). Bu kanun da şöyle formülleştirilir:

$$\frac{\partial C_0(x,t)}{\partial t} = D_0 \left(\frac{\partial^2 C_0(x,t)}{\partial x^2} \right)$$

2.1.6. Elektrot Tepkime Hızını ve Akımını Etkileyen İşlemler ve Polarizasyon

Bir elektrokimyasal hücrede akım veya elektrot tepkime hızını etkileyen ve yönlendiren bazı işlemler vardır. Bunlar: (1) elektrot yüzeyinde kütle aktarımı, (2) elektron aktarımının kinetiği, (3) elektron aktarımından önce ve sonra oluşan kimyasal tepkime ve (4) adsorpsiyon, desorpsiyon veya kristalleşme gibi diğer yüzey tepkimeleridir (Ciobanu ve ark., 2007, 12).

İçinden akım geçen bir elektrokimyasal hücreyi tanımlarken ana parametreler zaman ve akımın bir fonksiyonu olarak anodik ve katodik polarizasyonların

çeşitlemelerini içerir. Bu ilişki genellikle elektrodun akım-gerilim eğrisi şeklinde sunulur. Yani $I = f(E)$ olur ki, burada E çalışılan elektrot ile referans elektrot arasındaki gerilime işaret eder (Lefrou ve ark., 2012, 83).

Elektrot yüzeyindeki değişimler de tepkime hızını etkiler. Bu tepkimeler arasında adsorpsiyon, desorpsiyon ve kristalleşme sayılabilir. Bu tepkimeler sistemi, elektrolit-elektrot ara yüzeyini ve böylelikle elektrodun elektrokimyasal davranışını değiştirerek etkilerler. Elektroaktif parçacıklar elektrot yüzeyine doğrudan adsorplandığında, tepkimeye giren parçacıklara yönelik ön-derişim etkisi onları elektrot yüzeyinde aniden belirgin hale getirir. Voltametrik bir deneyde bu durum, şekli difüzyon tarafından etkilenmeyen bir eğri meydana getirir (Ciobanu ve ark., 2007, 13).

Elektrokimyasal tepkime hızı akımla orantılıdır. Ancak akım elektrokimyasal hücrenin kendi niteliklerine bağlı değildir; sıfır ile verilen bir sistemin tipik sınır değeri arasında değişebilir. Dolayısıyla etkin hız elektrot tepkimesi için belirleyici bir faktör değildir. Ancak akımın akışı elektrodun polarizasyonuna yol açabilir; polarizasyon potansiyelin denge değerinden uzaklaşmasıdır. Polarizasyonun büyüklüğü hem akımın yoğunluğuna hem de tepkimenin doğasına bağlıdır. Verilen bir akım yoğunluğuna göre bazı tepkimeler yüksek polarizasyon, diğerleri düşük polarizasyon gösterebilir. Yüksek polarizasyonla ilişkilendirilen tepkimeler için yavaş tepkime terimi kullanılır; bu tepkimelerde düşük polarizasyon değerleri ancak çok düşük akım yoğunluklarında elde edilebilir. Düşük polarizasyon değerleri daha çok hızlı tepkime olarak tabir edilen tepkimelerde geçerlidir. Kısacası belirli bir polarizasyon değerinde akım yoğunluğunun değeri veya belirli bir akım yoğunluğu değerinde polarizasyon değeri kantitatif olarak elektrokimyasal tepkimenin göreceli hızını belirler (Bagotsky, 2006, 79).

Elektrokimyada elektrot polarizasyonu dendiğinde üç süreç anlaşılır. Bunlardan birincisi akımın akışı sırasında elektrot geriliminde değişimdir. İkincisi, uygun güç ve yöndeki akımı geçirerek bir gerilim değişimi elde etmek üzere

uygulan an işlem dir. Üçüncüsü de elektrot geriliminin akımın akışı sırasında meydana gelen den ge değ erine göre sapmasının kantitatif ölçümüdür (Bagotsky, 2006, 80).

Kısacası, sabit elektrot geriliminde hücre gerilimi ile akım arasında aşağıdaki gibi doğrusal bir ilişki olsa da, uygulamada bu doğrusallıktan zaman zaman sapılabilir. Bir elektrot Nernst denkleminde öngörülen değ erden farklı bir değ erde akım gerektirecek bir gerilime maruz kaldığında polarize olur. Elektrodun polarize oldu ğ u gerilime elektrodun aş ırı gerilimi (η) adı verilir. Bu durum hücrenin polarize oldu ğ u durumlarda ortaya çıkar ve polarizasyon derecesi aş ırı gerilim ile verilir. Normal şartlarda:

$$E_{\text{hücre}} = E_{\text{katot}} - E_{\text{anot}} - IR$$

denkle mi ile gösterilen doğrusal ilişki aş ırı gerilimin varlığ ında

$$E_{\text{hücre}} = E_{\text{katot}} - E_{\text{anot}} - IR - \eta$$

denkle mi ile gösterilir (Iwunze, 2008, 53-54).

Aş ırı gerilim, üç farklı elektrot polarizasyonu ile ortaya çıkar; bunlar derişim polarizasyonu, kinetik polarizasyon ve yük-aktarımı polarizasyonudur (Olson ve LaCourse, 2004, 533).

Karış tırılmamış ve elektrolit derişiminin yüksek oldu ğ u bir hücrede konveksiyon ve göçten kaynaklanan akış lar ihmal edilebilir. Hareketsiz koş ullarda yalnızca difüzyon dikkate alınır. Difüzyon genellikle bir derişim değ iş imi ortaya çıkarır. Elektrot yüzeyindeki analiz edilecek maddeyi yükseltgeyecek veya indirgeyecek bir gerilim uygulandığında yükseltgenme-indirgenme tepkimeleri kütle aktarımına göre daha hızlı gerç ekleş ir. Analit hızla elektrot yüzeyinde tüketilir; öyle ki deriş imi asıl çö zeltideki değ erine göre oldukça düşük deriş imlere ulaş ır. Bu

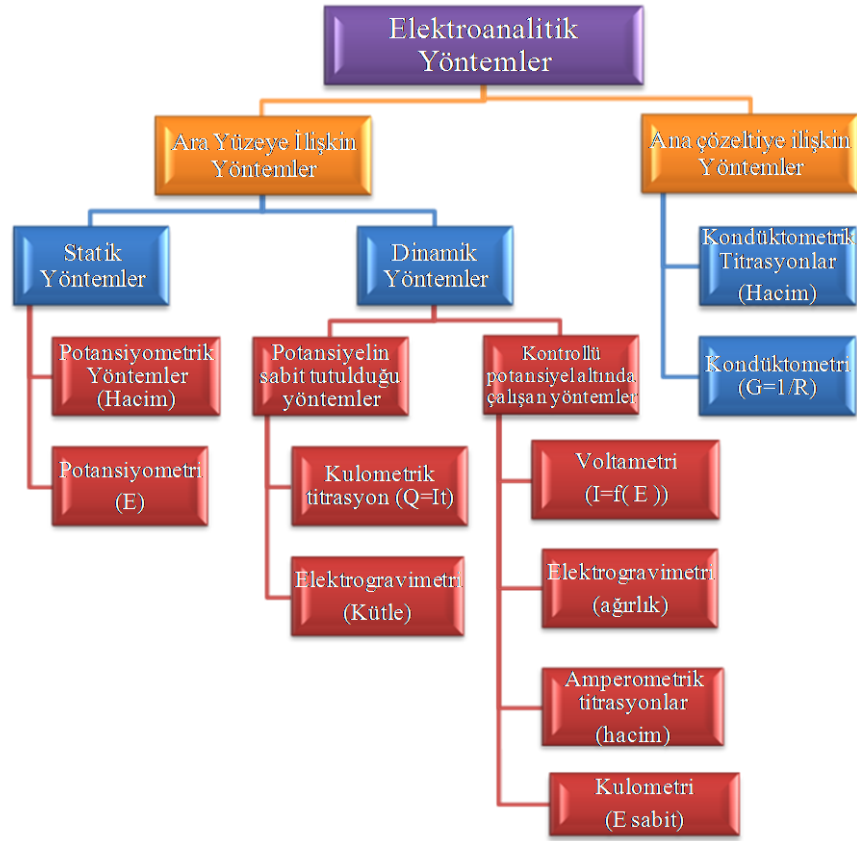
duruma derişim polarizasyonu denir. Derişim polarizasyonunun sağlanabilmesi için analit derişimi düşük, elektrolit derişimi yüksek ve elektrodun yüzey alanı küçük tutulmaya çalışılır (Olson ve LaCourse, 2004, 533).

Kinetik polarizasyon ise tek veya her iki elektrotta da elektrokimyasal tepkimelerin yavaş olduğu durumlarda ortaya çıkar; burada aşırı gerilim yarı-tepkimeye yönelik enerji engelini aşmak için gereklidir. Derişim polarizasyonunun aksine, kinetik polarizasyonda akım, kütle transferi hızı ile değil, elektron transferi hızı ile kontrol edilir (Skoog ve ark., 2004, 640).

Yük aktarımı polarizasyonu ise elektrokimyasal tepkimelerde tepkimeye giren türün enerji bariyerini aşabilmesi için uygulanan ilave gerilim olarak tanımlanır. Yük aktarımı polarizasyonu akımın yoğunluğuyla doğrudan alakalıdır (Minh ve Takahashi, 1995, 22). Aşırı gerilim akım yoğunluğu ile artarken, sıcaklık artışına bağlı olarak azalır ve elektrodun kimyasal bileşimine göre de değişiklik gösterebilir (Newman ve Thomas-Alyea, 2004, 205).

2.1.7. Elektroanalitik Yöntemler

Elektroanalitik yöntemler ölçülen elektrik sinyaline göre farklı gruplar altında sınıflandırılabilirler. Bu teknikler Şekil 2.3'te sunulmuştur.



Şekil 2.3. Elektrokimyasal yöntemlerin sınıflandırılması (Doğan Topal, 2011, 20; http://home.anadolu.edu.tr/~erolsener/Anadolu_Site/Ders_Notlar_files/Analitik2-2015.pdf. Erişim tarihi: 21/11/2015'ten yararlanılarak hazırlanmıştır).

Yalnızca analiz edilen örneğin asıl kütesinin iletkenliğinin ve hücrenin elektriksel kapasitesinin ölçüldüğü teknikler birinci kategoriye oluşturur. Burada iletkenlik ölçümleri ile hücrenin içindeki kütlelerin omik impedansı ölçülür. Tüm iyonlar iletkenliği etkiler ve dolayısıyla iletkenlik ölçümüne dayanan bu yöntem spesifik bir yöntem değildir. Bu analiz biçimine örnek kondüktometridir (Ivaska, 2008, 443).

Çalışma elektrodu üzerindeki tepkimelerin analizine odaklanan yöntemler de çalışılan elektrodun polarize olup olmamasına göre ikiye ayrılır. Polarize olmayan elektrotlarda tepkime dengededir; polarize elektrotlarda ise elektrot tepkimesi elektroda dışarıdan gerilim uygulayarak elde edilir. Polarize olmayan elektrotlarla yapılan çalışmalarda kullanılan yöntem potansiyometridir. Bu yöntemde hücrenin

termodinamik nitelikleri, örneğin hücrenin denge potansiyeli dikkate alınır. Bu yöntem kondüktometriye göre çok daha spesifiktir; çünkü akış hücresinin içinde bazı iyonları seçici sensörler kullanılabilir (Ivaska, 2008, 443).

Polarize elektrotların kullanıldığı yöntemlerin en önemlileri ise voltametri ve kulometridir. Voltametrinde hücreden geçen elektrik akımı, uygulanan gerilimin bir fonksiyonu olarak ölçülür ve analiz edilen maddenin derişimine doğrusal olarak bağlıdır. Akımın ölçüldüğü bir diğer teknik olan amperometride ölçüm sabit bir gerilimde gerçekleştirilir. Kulometride ise akım belirli bir süre ile bütünleştirilir ve ölçülen parametre yük olur. Faraday kanunlarına göre analiz edilecek maddenin miktarı ve mol sayısı, elektrot tepkimesi sırasında tüketilen yük ile doğrudan alakalıdır (Ivaska, 2008, 443).

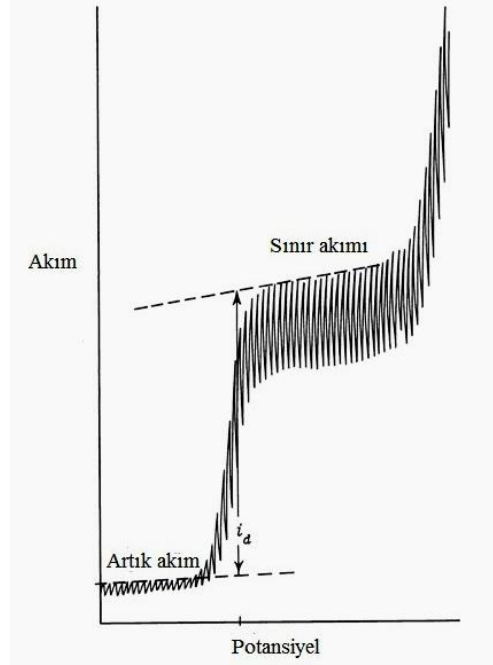
En yaygın kullanılan elektroanalitik yöntemler arasında voltametri ve polarografi sayılabilir.

2.1.7.1. Voltametri ve Polarografi

Voltametri temel olarak analiz edilen madde hakkındaki bilgilere akım şiddeti-gerilim eğrileri (voltamogram) üzerinden ulaşılan bir grup elektroanalitik tekniği bir araya getiren bir yöntemdir. Bu yöntemde akım, uygulanan gerilimin bir fonksiyonu olarak değerlendirilir ve çalışma elektrodunun polarize edilmesi gerekir. Bu yöntemde kullanılan çalışma elektrotları polarizasyonu güçlendirmek için genellikle küçük yüzey alanına sahiptir; bu elektrotlara küçük boyutlarından dolayı mikroelettrot adı verilir (Skoog ve ark., 2004, 665).

Voltametrik yöntemlerin atası olan polarografik yöntemde mikroelettrot olarak iç çapı 0,05 – 1 mm olan ve uzunluğu genellikle 10 – 15 cm arasında değişen cam bir kapiler borudan akarak büyüyen ve belirli bir büyüklüğe (genellikle 1 mm) ulaştığında (3 – 6 saniye arasında) koparak düşen bir civa damlası kullanılır. Bu

elektroda damlayan civa elektrodu ve bu elektrotla elde edilen akım-gerilim eğrilerine polarogram (Şekil 2.4) adı verilir. (Schirmer, 2000, 86).



Şekil 2.4. Polarogram (http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_c801.html. Erişim tarihi: 21.10.2015).

Polarografinin en büyük avantajı damlayan civa elektrot kullanılırken her bir damlanın bir önceki damla ile tamamen aynı olmasıdır. Bunun nedeni damlaların aynı çözeltiden aynı hızla ve aynı damlama büyüklüğüne sahip olacak şekilde ortaya çıkmalarıdır. Bu sayede akımlar bir damladan diğerine aynı şekilde yeniden üretilebilir ve deneyin önceki safhaları ile tam bir uyum gözlenir. Dahası bu yöntem özellikle alkali ve alkali toprak metal iyonlarının ve indirgenme potansiyelleri yüksek birçok organik bileşiğin indirgenme süreçlerinin incelenmesine imkân tanır. Yöntemin temel dezavantajları ise (1) civanın kolay yükseltgenmesi nedeniyle çok pozitif potansiyellerin elde edilememesi ve (2) elektrot alanının sürekli değişmesi nedeniyle indirgenebilir veya yükseltgenebilir bir maddenin yokluğunda bile belirgin akım değerlerinin okunmasıdır (Rao, 2002, 1-2).

Polarografik yöntemde ortaya çıkan akımlardan biri artık akımdır. Artık akım hücrede bir iyon olmaksızın destek elektrolitinde gözlemlenen akım olarak tanımlanabilir. Polarografik yöntemin karakteristik unsurlarından biri de polarografik dalgalarda bulunan ve akımın sert bir şekilde arttıktan sonra uygulanan gerilimden bağımsız olduğu bölgedir. Bu bölgedeki sabit akıma sınır akımı adı verilir. Sınır akımı hızın sınırlandırılması ile ortaya çıkar. Eğer difüzyon kontrollü bir sınır akımı ortaya çıkarsa buna difüzyon akımı adı verilir. Genellikle difüzyon akımı tepkimeye giren maddenin derişimi ile doğru orantılı olduğundan polarografi kantitatif analizlerde de kullanılabilir. Difüzyon akımı sınır akımı ile artık akım arasındaki farktır (Skoog ve ark., 2004, 685). Polarografik yöntemler sadece difüzyon akımının ölçümüne dayandığından konveksiyon ve göç oluşturacak akımların ortadan kaldırılması gerekmektedir. Konveksiyon akımları polarografik hücrenin titreşimden uzak tutulması ve karıştırılmaması ile, göç akımları ise destek elektrolitinin miktarını arttırarak ortadan kaldırılabilir. Ancak artık akımı ortadan kaldırmak mümkün olmadığından ancak düzeltme yoluyla difüzyon akımı üzerindeki etkisi giderilebilir (Dash, 2011, 340).

Akımın difüzyon akımı değerinin yarısına eşit olduğu potansiyele ise yarı-dalga potansiyeli adı verilir ve $E_{1/2}$ simgesi ile gösterilir. Bu potansiyel elektroaktif maddenin derişimine bağlı değildir; dahası her madde için karakteristik olduğundan polarografinin yalnızca kantitatif analizlerde değil, kalitatif analizlerde de kullanılmasına imkân sağlar (Zutshi, 2006, 51).

Özellikle organik bileşenler üzerine yapılan polarografik çalışmaların çoğu tampon çözeltiler içinde gerçekleştirilir. Ortamın pH'ı özellikle yarı-dalga potansiyelleri üzerinde büyük bir etkiye sahiptir; çünkü hidrojen iyonları genellikle elektrot tepkimelerine katılır. Sonuç olarak tamponlanmamış bir çözeltide elektrot yüzeyindeki pH büyük ölçüde değişir ve bu durum dalgaların gözlemlenememesine, bazen de iki dalganın birden oluşmasına neden olabilir. Sonuçların tekrar edilebilirliğinin sağlanması için tampon çözeltilerin kullanılması gerekir (Rao, 2002, 106).

Damlayan civa elektrodunun kullanıldığı bir polarografik sistemde sınır değerindeki difüzyon akımının değeri (I_d) Ilkoviç eşitliği adı verilen bir formülle saptanır. Bu formüle göre:

$$(I_d)_{\text{ort}} = 607nCD^{1/2}m^{2/3}t^{1/6}$$

Burada I_d damla ömrü sonundaki akımı (A), n aktarılan elektron sayısını (eq/mol), C ana çözeltideki depolarizer derişimini (mol/cm³), D difüzyon katsayısını (cm²/s), m civanın akış hızını (g/s) ve t damla ömrünü (s) belirtir (Wang, 2006, 71).

2.1.7.2. Voltametrik Cihazlar

Voltametrik deneylerde temel olarak bir elektrokimyasal hücre kullanılır. Bu elektrokimyasal hücrenin aşağıdaki nitelikleri karşılaması beklenir (Bond, 2002, 34-35):

- Genellikle elektrokimyasal hücrelerde üç elektrotlu bir sistem kurulur. Bu elektrotlar, çalışma elektrodu, referans elektrot ve yardımcı (karşıt) elektrottur. Elektrotlar konumlandırılırken referans elektrodun çalışma elektrodunun yüzeyine yakın bir noktaya konumlandırılması önemlidir.
- Hücre çözeltideki elektroaktif oksijenin yerini alacak bir inert gaz için giriş ve çıkışları da içerir. Genellikle inert gaz olarak azot veya argon kullanılır.
- Hücrede kullanılan çözelti genellikle 5 – 20 mL arasındadır; ancak bazı özel olarak tasarlanmış hücrelerde daha az veya daha fazla hacimlerde de çözelti kullanılabilir.
- İncelenecek elektroaktif maddenin derişimi de genellikle 0,1 – 5 mM düzeyinde tutulur. Üst derişim sınırı akım düşüşünün ve elektroaktif maddenin göç akımının etkilerini azaltmak için seçilir. 0,1 mM altındaki derişimlerde zemin akımı belirginleşmeye başlar.
- Yüksek derişimli (> 0,1 M) destek elektrolitleri de genellikle hücredeki çözeltiye eklenirler. Bunun yapılmasındaki amaç çözeltinin direncini asgariye indirmek,

elektroaktif iyonların göç yoluyla taşınımını azaltmak ve iyi tanımlanmış bir çift tabaka oluşturabilmektir. Destek elektroliti yüksek saflıkta olmalı, çalışılan çözücüde iyi çözünmeli ve yükseltgenmesi/indirgenmesi güç anyon ve katyonlar içermelidir.

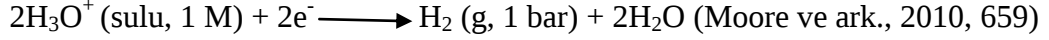
2.1.7.3. Voltametrik Analizde Kullanılan Elektrotlar

2.1.7.3.1. Referans Elektrotlar

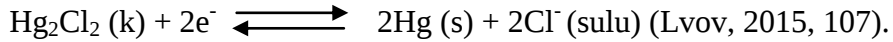
Referans elektrotlar bir çalışma elektrodunun potansiyelinin kontrol edilebilmesine ve kendisi referans alınarak o potansiyelin ölçülebilmesine imkân sağlayan elektrotlardır. Bir elektrokimyasal hücreden akım geçirildiğinde elektrotlardan birinin potansiyeli sabit kalmalıdır ki çalışılan elektrodun potansiyelinin değeri net bir şekilde saptanabilsin. İdeal bir polarize olmayan elektrot veya bu ideal duruma yakın özellikler gösteren elektrotlar referans elektrot olarak kullanılabilirler (Bard ve ark., 2008, 575-576). Referans elektrotların seçiminde kolay hazırlanabilirlik, potansiyelin zamanla sabit kalması, çok küçük akımlara maruz bırakıldıklarında bile kendi potansiyellerine geri dönebilmeleri ve Nernst eşitliğine uyumları etkilidir (Skoog ve ark., 2004, 667). En sık kullanılan referans elektrotlar arasında standart hidrojen elektrot (SHE), kalomel referans elektrot (KRE), gümüş/gümüş klorür referans elektrot (Ag/AgCl) ve civa-civa (I) sülfat referans elektrot sayılabilir.

- **Standart Hidrojen Elektrot (SHE):** Platinize edilmiş bir platin elektrodun 1 M'lık hidrojen iyonu çözeltisine daldırılmasıyla oluşturulan bu elektrotta, platinin yüzeyinde hidrojen gazı ile hidrojen iyonları arasında bir denge oluşur. Platinin yüzeyinde oluşan potansiyelin gerilimi sıfır volt olarak kabul edilir (Ramsden, 2000, 267). Ancak hidrojen gazının pahalı ve kullanımının tehlikeli olması, elektrodun aşırı büyük olması, doğruluk ve kesinliğin sorunlu olması

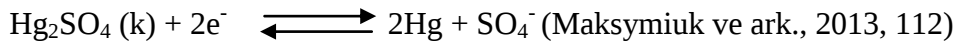
gibi nedenlerle SHE voltametrik çalışmalarda fazla tercih edilmez (Monk, 2004, 329). SHE'de meydana gelen tepkimenin formülü şudur:



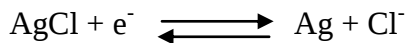
- **Kalomel Referans Elektrot (KRE):** Bu elektrot civa ve kalomel (Hg_2Cl_2) içeren bir pastanın doymuş bir KCl çözeltisi içerisinde birleştirilmesinden oluşur. Kalomel iyonları civa yüzeyinde civa ile doymun hale getirilir ve bu şartlar altında tipik bir kalomel elektrot diğer elektrotlarla karşılaştırmaya imkân sağlayacak 224 mV'luk bir sabit referans potansiyel üretir. Bu elektrot son derece kolay bir şekilde hazırlandığından yaygın olarak kullanılır; ancak sıcaklığa karşı çok duyarlıdır. Sıcaklığın ± 0.05 °C'lık bir kararlılığa sahip olması gerekir (Goshorn ve ark., 1995, 190-191). KRE'de meydana gelen tepkimenin formülü şudur:



- **Civa-Civa (I) Sülfat Elektrot:** Bu elektrot kalomel elektroda benzer. Metalik civanın civa (I) sülfat ile kaplanmasıyla elde edilir. Bu elektrodun referans elektrot olarak kullanılmasının en önemli nedeni ise mükemmel derecede yeniden üretilebilir olmasıdır. Bu elektrotta meydana gelen tepkimenin formülü ise şudur:



- **Gümüş/Gümüş Klorür Referans Elektrot:** En sık kullanılan referans elektrottur. Bu elektrot hazırlanırken gümüş klorür ile kaplanmış gümüş bir tel gümüş klorür ile doyurulmuş bir KCl çözeltisine daldırılır. Bu elektrotta meydana gelen tepkimenin formülü şudur:



Bu elektrot kullanılırken dikkat edilmesi gereken husus, potansiyelin gümüş iyonlarının derişimine bağı olduğıdur; ancak gümüş iyonlarının derişimi de dolaylı olarak klorür iyonlarının derişimine bağıdır. Bu nedenle 25°C’de Ag/AgCl elektrodun standart potansiyeli +0,2223 olarak belirlenmiştir. Bu elektrodun kalomel elektroda göre en önemli avantajları ise kolay hazırlanabilirliği, çok geniş bir sıcaklık aralığında ve susuz ortamlarda kullanılabilmesidir (Marple ve LaCourse, 2004, 515).

2.1.7.3.2. Çalışma Elektrotları

Çalışma elektrodu, üzerinde elektrot süreçlerinin izlendiğı elektrotlardır. Potansiyeli referans elektrotlar tarafından kontrol edilir. Çalışma elektrotları birçok maddeden yapılabilir; bazılarının yapımı son derece zor ve karmaşıktır. En basit çalışma elektrotları metallerdir (örneğin, altın, platin, bizmut veya tungsten); karbon bazlı elektrotlar da oldukça sık kullanılır. Son dönemlerde geliştirilen malzemeler de gelecek vadeden elektrotlar geliştirilmesine imkân tanımaktadır. Bunlar arasında iletken polimerler, bor ile katkılanırılmış elmas, karbon nanotüpler, karbon pasta ve diğr birçok organik ve inorganik malzeme sayılabilir. Şekilsel olarak da çalışma elektrotları farklı şekillere sahip olabilirler; bu şekillerden bazıları disk, tel, çubuk, tabaka ve küredir. Çalışma elektrotlarının boyutları da oldukça değışkendir; ultramikroelektrot veya nanoelektrotlar adı verilen çok küçük boyutlarda elektrotlar da tasarlanmıştır (Bard ve ark., 2008, 713).

Bu kadar farklı malzeme, şekil ve boyutta elektrot arasından seçim yapılırken öncelikle elektrotla çalışılabilecek potansiyel aralığı dikkate alınır. Genellikle pozitif potansiyellerde platin, altın ve karbon elektrotlar kullanılır. Bu maddelerin yüzeyleri bu potansiyel aralığında sulu çözeltilerde kısmen yükseltgenir. Altın ve platin üzerinde ince oksit tabakaları oluşur; karbon malzemelere ise çeşitli fonksiyonel gruplar eklenir. Negatif potansiyel aralıklarında, sulu çözeltilerde ve diğr protik çözücülerde civa elektrotlar daha avantajlıdır; çünkü hidrojenin indirgenmesi sırasında yüksek aşırı gerilim ortaya çıkar. Ancak birçok organik bileşik civa

üzerinde güçlü bir şekilde adsorplandığından voltamogramların analizi karmaşıklaşabilir. Aprotik çözücülerde platin, altın ve karbon elektrotlarla hem pozitif hem de negatif potansiyel aralıklarında çalışılabilir. Demir ve gümüş gibi diğer soy metaller ise çalışma elektrodu olarak nadiren kullanılırlar (Stojek, 2010, 331).

İdeal bir çalışma elektrodunun ohmik direnci düşük olmalı, kimyasal ve elektrokimyasal olarak tepkimeye girmemeli, geniş bir potansiyel aralığına ve düşük artık akıma sahip olmalı, elektrot yüzeyi kolaylıkla yeniden üretilmeli, çok yönlü şekilde kullanılabilir, düşük maliyete ve düşük toksisiteye sahip olmalıdır (Merkoçi ve Alegret, 2007, 143).

Voltametrde en sık kullanılan çalışma elektrotları, (1) civa elektrotlar, (2) katı elektrotlar, (3) kimyasal modifiye elektrotlar ve (4) mikroeletrotlar olarak sınıflandırılabilirler.

2.1.7.3.2.1. Civa Elektrotlar

Civa voltametrde oldukça sık kullanılan bir elektrot çeşididir. Bazı kimyasal ve fiziksel özellikleri civaya elektrot malzemesi olarak geniş bir kullanım alanı kazandırmıştır. Bu özellikler arasında (1) oda sıcaklığında sıvı halde olması; (2) yüksek ara yüzey gerilimine ve hidrofobik bir yüzeye sahip olması; (3) birçok ağır metal ile amalgam oluşturabilmesi ve (4) civa (I) iyonlarının sülfürler, sülfatlar ve diğer bazı anyonlarla çözünebilir tuzlar oluşturması sayılabilir. Civanın en önemli avantajı civa üzerinde hidrojen iyonlarının indirgenebilmesi için yüksek bir aşırı gerilime ihtiyaç duyulmasıdır (Komorsky-Lovrić, 2010, 276). Civa elektrodun birçok farklı çeşidi vardır. Bunlar arasında damlayan civa elektrot, asılı damlayan civa elektrot, durağan civa damla elektrot ve civa ince film elektrot sayılabilir.

• **Damlayan Civa Elektrot:** Cam bir kapiler borudan birbiri ardına damlayan civadan oluşan bu elektrodun en önemli avantajları şunlardır: İlk olarak, bu elektrotla herhangi bir girişim olmaksızın asit ortamda indirgenme kolaylaşır; çünkü civa elektrot hidrojen iyonunun indirgenmesine karşı büyük bir aşırı gerilim gösterir. Böylece çinko ve kadmiyum gibi iyonlar bile asidik ortamda hidrojen gazı çıkarmaksızın indirgenebilirler. İkincisi elektrot yüzeyi devamlı değiştiğinden bozulma gibi bir durum ortaya çıkmaz, bu da akım-gerilim eğrilerinin yeniden üretilmesini kolaylaştırır. Üçüncüsü elektrodun boyutunun damlama boyunca artması düşen akımların sabit boyutlu elektrotlardan daha iyi bir şekilde ölçülmesini sağlar. Böylece kantitatif analiz önceden tahmin edilebilir hale gelir ve herhangi bir potansiyelde ortalama akımın derhal yeniden üretilmesi sağlanmış olur (Khopkar, 1998, 406-407; Yılmaz, 2012, 37).

Bu elektrodun iki büyük dezavantajı ise yüksek toksisitesi ve anot olarak kullanılamayıdır. Civanın kolay yükseltgenebilmesi onun ancak indirgenen veya çok kolay yükseltgenen maddelerin analizinde kullanılabilmesine neden olur (Buerk, 1993, 4). Dahası civa elektrotla yüksek sıcaklıklarda çalışmak son derece güçtür; çünkü sıcaklık karşısında değişken bir yapısı vardır (Zutshi, 2006, 15). Son olarak damlayan civa elektrot faradayık olmayan artık akım ve yükleme akımı verebilir. Bu da yöntemin hassasiyetini azaltır. Kapiler tıkanması gibi pratik zorluklar da bu elektrodun dezavantajları arasındadır (Yılmaz, 2012, 38).

• **Asılı Civa Damla Elektrot:** Yüzey alanı birkaç milimetre kare olan statik bir civa elektrodudur. Bu elektrot bir civa rezervuarına bağlı bir cam kapiler içerisine dağılan bir civa damlasından oluşur ve kolaylıkla yerinden oynatılabilir. Tüm bu yapı oldukça sıkışıktır; bu nedenle civa rezervuar içine mikrometrelik bir vida ile paslanmaz çelik bir tel yerleştirilerek civa damlasının iyi bir kesinlikte oluşması sağlanır (Bard ve ark., 2008, 325). Bu yöntemin en büyük dezavantajı tekrar edilebilirliğin düşük olmasıdır (Zutshi, 2006, 15).

• ***Durağan Civa Damla Elektrot:*** Bu elektrotta civa damlası kapiler içinde hızlıca dağılır ve daha sonra kapilerin ucunda sabit bir şekilde tutulur. Böylece damlaların istenilen zamanda damlatılmasına imkân sağlanmış olur (Galus, 1996, 456-457). Bu da klasik damlayan civa elektroda göre daha kontrollü bir ölçüm imkânı sağlar.

• ***Civa İnce Film Elektrot:*** Son yıllarda en sık kullanılan civa elektrotların başında civa ince film elektrotlar gelmektedir. Bu elektrotlar kullanılarak çözeltideki eser miktardaki metal iyonları bile oldukça tatmin edici doğrulukla tayin edilebilmektedir; çünkü film elektrodun yüzeyinde metal iyonları kolaylıkla indirgenerek göreceli olarak derişik amalgamlar oluştururlar. Film elektrotlar döner-disk voltametrisi gibi hidrodinamik tekniklerde ve sıvı kromatografisi gibi elektrokimyasal tekniklerde de kullanılmaktadırlar. Bu elektrotlar civanın ya karbon ya da soy metal bir desteğin üzerine yerleştirilmesiyle oluşturulur. İlk durumda civa film, karbonun yüzeyine örnek çözeltideki civa iyonlarının elektrodpozisyon yöntemiyle tutturulmasıyla elde edilir. Soy metaller üzerine civanın tutturulması ise fazla tercih edilen bir yöntem değildir; çünkü civa az da olsa bu metallerle etkileşir. Karbonun civa ile tepkimeye girmemesi onu çok daha cazip bir elektrot destek malzemesi haline getirir (Galus, 1996, 461-463).

2.1.7.3.2.2. Katı Elektrotlar

Katı elektrotlar yaklaşık elli yıldır elektrokimyada aktif bir biçimde kullanılmaktadırlar. Elektrokimyada kullanılan ilk elektrotlar civa elektrotlar olmakla beraber elektroaktif maddelerin civa ile bir şekilde yükseltgenmesi veya etkileşime girmesi ve civanın akışlı uygulamalara uygulanamaması nedeniyle onların yerine katı elektrotlar tercih edilmeye başlanmıştır. Dahası civa elektrotların anodik potansiyel aralıklarının sınırlı olması, birçok organik molekülün civa ile çalışılamaması sonucunu doğurmuştur. Oysa katı elektrotlar civa elektrotların bu eksikliklerini gidermede önemli rol oynamışlardır. Katı elektrotlar civa elektrotlara göre mekanik olarak çok daha kararlı olup çok daha geniş bir anodik potansiyel aralığında

çalışmaya imkân vermektedirler. Ayrıca, katı elektrotları akışlı uygulamalarda kullanmak da bu katı ve istikrarlı yapıları sayesinde daha iyi sonuçlar vermektedir (Uslu ve Özkan, 2007).

Bir katı maddenin elektrokimyasal bir elektrot olarak kullanılabilmesi için bazı sahip olması gereken özellikler arasında elektriksel olarak iletken olma, çok çeşitli şartlarda kimyasal ve elektrokimyasal kararlılığa sahip olma, çok çeşitli redoks sistemleri için hızlı elektron transferine imkân tanıma ve tekrarlanabilir elektriksel, mikro-yapısal ve kimyasal niteliklere sahip olma sayılabilir. Ayrıca kolay üretilebilir ve şekillendirilebilir olmaları, farklı maddelerle modifikasyona izin vermeleri ve maliyetlerinin düşük olması da katı elektrotların önemli avantajları arasındadır (Swain, 2007, 111).

Katı elektrotların kullanımında dikkat edilmesi gereken en önemli hususlardan biri ise elektrodun yüzey durumunun gözlenmesidir. Tekrarlanabilir sonuçlar alınabilmesi için genellikle katı elektrotların yüzeyi ön-uygulama ve cilalama gibi işlemlere tabi tutulur. Civa elektrotların aksine katı elektrotların heterojen bir yüzeye sahip olmaları bu uygulamaları gerekli kılmaktadır (Wang, 2006, 127). Elektrodun yüzeyinin fiziksel, kimyasal ve elektronik nitelikleri özellikle yükseltgenme/indirgenme tepkimelerinde elektron transfer kinetiği açısından son derece önemlidir. Kullanılan elektrot malzemesinin türü kadar, elektrodun yüzeyinin temizliği, mikro-yapısı, kimyası ve yük taşıma kapasitesi de elektron transfer kinetiğini etkiler (Swain, 2007, 111).

Elektrokimyada çok farklı katı madde elektrot malzemesi olarak kullanılabilir. Ancak bu katı maddeler temelde metal ve karbon bazlı elektrotlar olarak ikiye ayrılabilir. Bir de kimyasal veya biyolojik olarak modifiye edilmiş elektrotlardan bahsedilebilir.

• **Metal Elektrotlar:** Katı elektrotlar arasında yaygın kullanıma sahip elektrot türlerinden biri metal elektrotlardır; genellikle soy metaller elektrot malzemesi olarak kullanılırlar. En yaygın kullanılanları platin ve altın olmakla beraber bazı özel uygulamalarda gümüş, nikel ve bakır da kullanılmaktadır (Wang, 2006, 127).

Genellikle metal elektrotlar birçok redoks sisteminde hızlı elektron transfer kinetiğine sahiptirler ve göreceli olarak geniş bir anodik potansiyel aralığında çalışma imkânı verirler. Platin gibi bazı metal elektrotların katodik aralığı hidrojen evrimi nedeniyle oldukça sınırlıdır (Swain, 2007, 143). Metal elektrotların en önemli avantajı yüksek iletkenliğe sahip olmalarıdır. Ayrıca düşük zemin akımına ve zengin bir yüzey alanına sahip olmaları, maliyetlerinin düşük olması, farklı algılama ve tayin uygulamalarına imkân tanımları ve tekrar edilebilir sonuçlar vermeleri metal elektrotların diğer avantajları arasındadır. Ancak elektrot malzemesi olarak kullanılan metallerden bazılarının (örneğin, platin, altın, rutenyum, gümüş vb.) göreceli olarak düşük hidrojen aşırı gerilimine sahip olması onların kullanımını sınırlar. Dahası metal elektrotların yüzeyinde oksit tabakalarının oluşması ve bunun elektrodun kullanımını nasıl etkileyeceğinin önceden tahmin edilememesi de bir diğer dezavantajdır. Ayrıca, özellikle sıyırma yöntemlerinde elektrotta kullanılan metalin analiz edilecek maddenin içindeki metallerle etkileşime girmesi de sistematik tayin hataları vermektedir (Uslu ve Özkan, 2007).

• **Karbon Elektrotlar:** Karbon elektrotlar son yıllarda elektrokimyada en sık kullanılan elektrotlardandır. Bu elektrotların en önemli avantajları elektriği iyi iletmeleridir. İkinci olarak diğer katı elektrotlara göre daha geniş bir potansiyel aralığına sahiptirler. Üçüncüsü, zemin akımları düşüktür, yüzey kimyaları zengindir, kimyasal olarak inerttirler. Dördüncüsü de düşük maliyetleri ile çok çeşitli algılama ve tayin uygulamalarında kullanılabilmektedirler (Uslu ve Özkan, 2007).

Bütün bu avantajlarının yanı sıra karbon malzemeler çok farklı şekillerde bulunabilirler; toz, fiber, büyük bloklar, ince katı ve gözenekli tabakalar, nanotüpler, fullerenler, grafit ve elmas bu karbon türlerinden bazılarıdır. Bu türler üç ana

kategori altında toplanabilir: elmas, grafit ve amorf karbon. Her üçü de elektrokimyasal uygulamalar açısından önemlidir (Bard ve ark., 2008, 74). Karbonun farklı türlerinin farklı elektron transfer kinetikleri vardır; bu farklılığı etkileyen diğer faktörler arasında kullanılan karbon elektrodun yüzeyinin mikro-yapısı, yüzeyin temizliği ve yüzeyde fonksiyonel grupların varlığı sayılabilir (Wang, 2006, 131).

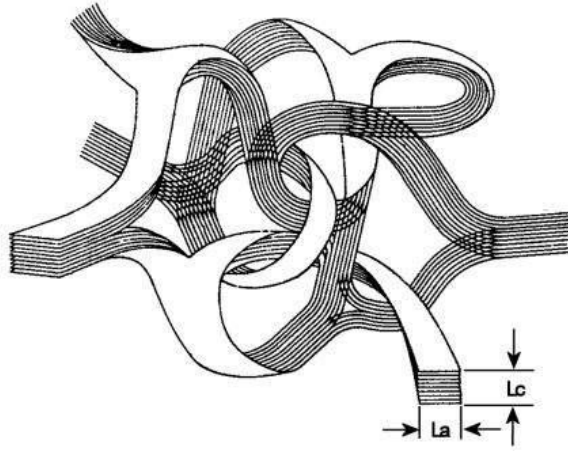
Bir çalışmada hangi karbon bazlı elektrodun seçileceği belirli kriterler çerçevesinde belirlenir. Bu kriterlerden ilki zemin akımının düşük ve potansiyel aralığının geniş olmasıdır. İkinci kriter elektron transfer kinetiğidir. Üçüncü kriter kararlılık ve tekrarlanabilirliktir. Dördüncü kriter ise adsorpsiyondur. Adsorpsiyon kontrol edilebildiği ölçüde analitik tepki arttırılabilir; ancak bu kontrol sağlanamazsa elektrot yüzeyinin kirlenmesiyle istenmeyen sonuçlar da elde edilebilir (Uslu ve Özkan, 2007).

Karbon elektrotlar homojen ve heterojen karbon elektrotlar olmak üzere ikiye ayrılabilir. Homojen karbon elektrotlar arasında camsı karbon, grafit, perde-baskılı, fulleren, karbon fiber ve elmas sayılabilir; heterojen karbon elektrotlar arasında ise karbon pasta ve modifiye karbon pasta elektrotlar sayılabilir (Uslu ve Özkan, 2007).

- **Camsı karbon elektrotlar:** Camsı karbon, cama benzer mekanik nitelikler ile grafitin fiziksel niteliklerini bir araya getiren saf karbondan oluşan gelişmiş bir malzemedir. Yüksek sıcaklığa direncinin yanı sıra, pek çok kimyasala da dirençlidir. Gazları ve sıvıları geçirmez, yüksek elektrik iletkenliğine sahiptir, yoğunluğu düşüktür, sert ve güçlüdür. Yalnızca arttırılmış sıcaklıklarda oksijen benzeri yüksek yükseltgenliğe sahip maddeler ve asitler camsı karbonu olumsuz etkilerler. Ama bu koşullar altında bile muhtemelen en dayanıklı karbon malzemelerden biridir. Camsı karbon pek çok şekle dönüştürülebildiğinden elektrokimyada en sık kullanılan elektrot malzemelerinden biridir (Bard ve ark. 2008, 310).

Camsı karbon ince grafit benzeri tabakaların kurdeleler gibi birbiri içine geçmesiyle ortaya çıkar (Şekil 2.5). Yüksek yoğunluğu ve küçük gözenek boyutları

sayesinde önceden doyurma işlemine gerek duyulmaz. Ancak camsı karbon elektrotların yüzeylerini aktive etmek ve analitik performanslarını güçlendirmek için yüzeylerine ön işlem uygulanması gerekir. Bu ön işlem genellikle küçük alümina parçacıkları ile cilalama yoluyla gerçekleştirilir. Elektrot daha sonra deiyonize su ile yıkanır. Performansı arttırmak için elektrokimyasal, kimyasal, ısısal veya lazer uygulamaları da ön işlem olarak yapılabilir. Camsı karbon elektrotlarda elektron transfer yeteneği, yüzeyi kirleten maddelerin ortadan kaldırılması, yeni karbon köşelerin ortaya çıkarılması ve yüzey oksijen gruplarının yoğunluğunun arttırılmasına bağlıdır (Wang, 2006, 131).

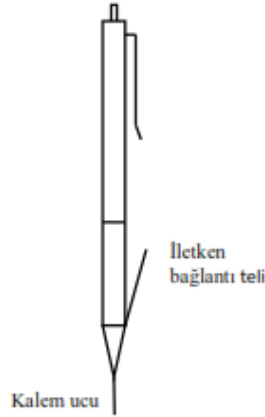


Şekil 2.5. Camsı karbon elektrodun yapısı (<http://www.ijcambria.com/Glassy%20Carbon.htm>. Erişim tarihi: 21/11/2015).

- **Kalem grafit elektrotlar:** Katı elektrotlarla çalışırken yaşanan en önemli sorunlardan biri analiz sırasında bazı bileşiklerin yükseltgenme ürünlerinin elektrot üzerinde ince bir film halinde birikmesiyle analitik yanıtın büyüklüğünün ve dolayısıyla tekrar edilebilirliğin azalmasıdır. Bu sorunu ortadan kaldıran elektrotlardan biri tek kullanımlık kalem grafit elektrotlardır (Şekil 2.6). Özellikle piyasadan kolaylıkla temin edilebilen kalem grafit malzeme düşük maliyeti ile elektrot malzemesi olarak tercih edilir (Ebbing ve Gammon, 2008, 540).

Ucuzluğunun ve kolay bulunabilirliğinin yanı sıra kalem grafit elektrotların başka avantajları da vardır. Bunlar arasında yüksek elektrokimyasal reaktifliğe sahip

olmaları, mekanik olarak dayanıklı olmaları, kolay yenilenebilir olmaları ve kolay modifiye edilebilir olmaları sayılabilir (Vu ve ark., 2013/2014).

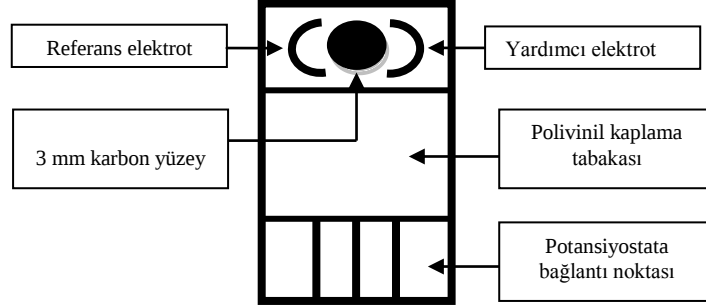


Şekil 2.6. Kalem grafit elektrodun şematik gösterimi (Doğan Topal, 2011, 44).

- **Perde baskılı karbon elektrotlar:** Perde baskılı elektrotlar (Şekil 2.7) genel olarak plastik veya seramik bir tabaka üzerine perde baskı tekniği ile bir film elektrodun tutturulmasıyla imal edilir. Perde baskı tekniğinde bir mürekkep bir perde kalemi yardımıyla yüzeye püskürtülür. Karbon ve platin bazlı mürekkepler çalışma elektrotlarında, gümüş baskı mürekkepler ise referans elektrotlarda kullanılır. Genellikle küçük bir damla çözelti tüm elektrot yüzeyini kaplamaya ve analiz edilecek maddenin tayinine yeterlidir. Perde baskısında elektrot çözünürlüğü 1 mikrometreye kadar çıkabilen bu elektrotlar elektrokimyasal biyosensör yapımında da sıklıkla kullanılmaktadırlar (Bard ve ark., 2008, 600).

Perde baskılı elektrotların önemli avantajları arasında kolay imal edilebilir olmaları, yine kolay bir şekilde modifiye edilebilmeleri ve ucuz olmaları sayılabilir (Metters ve Banks, 2013, 96). Daha da önemlisi bu elektrotlar tek kullanımlık olduğundan kirlenmeye maruz kalmazlar ve yüzey problemlerinin daha az yaşanmasını sağlarlar. Bu özellikleri biyosensör olarak kullanımlarını da kolaylaştırır; çünkü kirlenme riski en aza indirgenmiş olur (Bagni ve Mascini, 2010, 253). Ancak diğer taraftan, karmaşık yüzeylerde meydana gelen elektrot

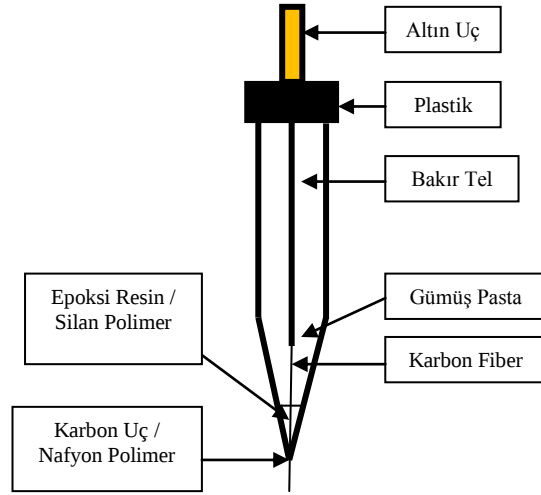
tepkimelerinin mekanizması hakkında yeterli bilgi verememesi de bu elektrodun en önemli dezavantajıdır (Hart, 1997).



Şekil 2.7. Perde baskılı elektrodun şematik gösterimi (Doğan Topal, 2011, 44).

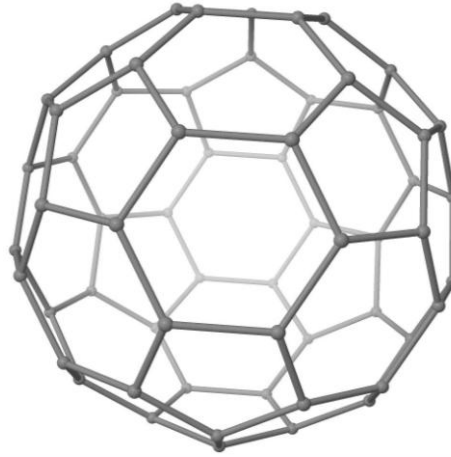
- **Karbon fiber elektrotlar:** Ultramikroelektrotlara yönelik artan ilgi elektrokimyada karbon fiber malzemenin elektrot malzemesi olarak daha sık kullanılması sonucunu doğurmuştur. Bu elektrotlar fiber malzemenin iyon iletmesine veya ısıya maruz bırakılması ile elde edilir ve elektron transfer performanslarının geliştirilebilmesi için elektrokimyasal olarak veya ısı yoluyla ön işleme tabi tutulurlar (Wang, 2006, 133).

Karbon fiber elektrotların (Şekil 2.8) en önemli avantajları küçük boyutlarıdır; bu özellikleri onların beyindeki hücre dışı alanlar gibi çeşitli mikro-ortamlarda nörotransmitterlerin tayini için etkili anodik ölçümler yapmalarına imkân tanır (Wang, 2006, 133).



Şekil 2.8. Karbon fiber elektrodun şematik gösterimi (http://www.life.illinois.edu/slucity/kurt_research.html. Erişim tarihi: 21/11/2015).

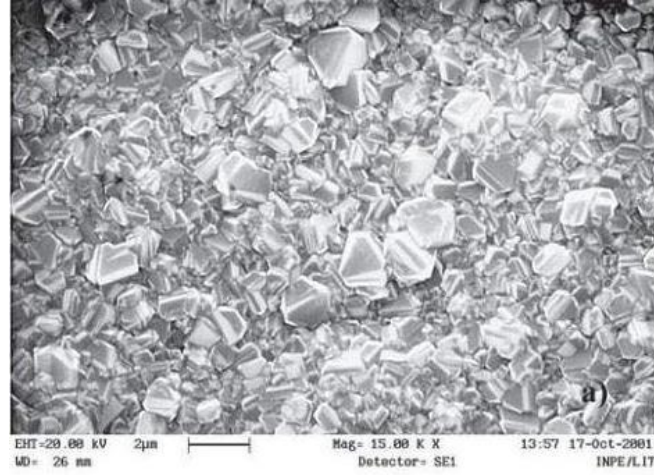
- **Fulleren Elektrotlar:** Fullerenler (Şekil 2.9) beş veya altı halkalı küresel veya uzatılmış kapalı kafes formunda karbon allotroplarıdır. Bu kafesler atomlar ve küçük molekülleri hapsettiğinde bu bileşiklere endohedral fullerenler adı verilir. En sık kullanılan fulleren C_{60} olarak bilinir ve 12 beşgen ve 20 altıgenlik bir küresel poligondan oluşan bir yapı içerisinde 60 karbon atomu barındırır. Bunun yanı sıra C_{70} , C_{76} , C_{78} ve C_{84} formüllü fullerenler de mevcuttur. Fullerenlerdeki tüm karbonlar sp^2 ile hibridize edilmiştir, bu da tekli veya ikili bağlar oluşmasını sağlar. Yüksek elektron ilgisine sahip oldukları için fullerenler kolaylıklar indirgenebilir. Ancak yükseltgenmeleri yüksek iyonizasyon enerjileri nedeniyle oldukça zordur (Bard ve ark., 2008, 286-287).



Şekil 2.9. Fullerenin yapısı (http://www.theochem.unito.it/crystal_tuto/mssc2013_cd/tutorials/fullerene_tut/tutorial_fullerene.html. Erişim tarihi: 21/10/2015).

- **Elmas Elektrotlar:** Karbon bazlı bir malzeme olan elmas bilinen en sert maddedir ve karbonun çok yüksek basınç ve sıcaklığa maruz kalması ile meydana gelir. Elmasın bazı istisnai özellikleri vardır ve bu özellikleri onun bir elektrot malzemesi olarak etkin bir şekilde kullanılmasına imkân sağlar. Isıya dayanıklılığı, görünür, kızılötesi ve mikrodalga radyasyona yönelik optik şeffaflığı, mekanik kararlılığı ve şoka dayanıklılığı bu özelliklerden bazılarıdır. Bu özellikleriyle elmas özellikle aşınmanın kolay olduğu güçlü asit ve plazma ortamlarda ölçüm yapılmasına olanak tanır (Bard ve ark., 2008, 146-147).

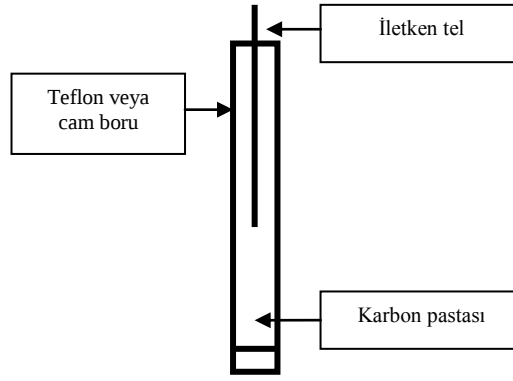
Ancak elmas tek başına elektriği iletmez; dolayısıyla elektrokimyada elektrot malzemesi olarak kullanılabilmesi için genellikle bor ile katkılandırılır. Böylece yarı iletken ve yarı metalik bir yapı kazanır ve elektrokimyasal ölçümlerde kullanılabilir. Bor ile katkılandırılan elmas elektrot (Şekil 2.10) geniş potansiyel aralığa, düşük ve istikrarlı zemin akımı gibi niteliklere sahiptir (Wang, 2006, 133).



Şekil 2.10. Bor ile katkılandırılmış elmas elektrodun yapısı (Diniz ve ark., 2002).

Ancak diğer taraftan elmas elektrotların elektro katalitik aktivitelerinin ve seçiciliklerinin düşük olması gibi bazı dezavantajları da vardır. Bu dezavantajları ortadan kaldırmak için elmas yüzey modifiye edilir. Bu modifikasyon yöntemleri arasında yükseltgenme ve platin, altın, bakır ve nikel gibi metal katalizörlerin elmas yüzeye tutturulması sayılabilir (Pleskov, 2007, 218).

- **Karbon pasta elektrotlar:** Karbon pasta elektrotlar (Şekil 2.11) grafit tozunun çeşitli su ile karışmayan organik bağlayıcılarla karıştırılması ile elde edilir ve kolaylıkla yenilenebilen ve modifiye edilebilen bir yüzey sağlar. Bu organik bağlayıcılar arasında mineral yağlar, parafin yağı, silikon yağlar ve bromonaftalin sayılabilir; en sık kullanılan bağlayıcı ise mineral yağlardır. Pastanın bileşimi elektrodun reaktifliğini etkiler, bağlayıcı miktarı arttıkça elektron transfer hızı azalır; azaldıkça artar (Wang, 2006, 131-132).



Şekil 2.11. Karbon pasta elektrodun şematik gösterimi (Doğan Topal, 2011, 38).

Hazırlanan karbon pastası genellikle 2 – 4 mm çapında cam veya teflon borulara sıkıştırılır ve elektriksel iletkenlik sağlamak için içine bir iletken tel yerleştirilir (Rebec, 2007, 152). Karbon pasta elektrotların en önemli avantajları arasında kolay hazırlanmaları, düşük maliyetleri, geniş potansiyel aralıkları, kolaylıkla modifiye edilebilir olmaları ve elektriği çok iyi iletmeleri sayılabilir (Almeida ve ark., 2005, 2). En önemli dezavantajları ise organik bağlayıcıların organik çözücü içeren çözeltilerde kolaylıkla çözünebilir olması, tekrar edilebilir sonuç almanın zorluğu ve hassas işlemlerde gereken uzun kalibrasyon sürecidir (Haddad ve Jackson, 1990, 307).

• **Modifiye Elektrotlar:** Elektrot yüzeylerinin modifiye edilmesi elektrodun içinde bulunduğu ortamla etkileşimini etkileyen önemli bir süreçtir ve son otuz yıldır elektrokimyanın en önemli alanlarından biri haline gelmiştir. Daha önce elektrodun performansı, içine yerleştirdiği çözelti, elektrodun imal edildiği madde ve yüzeyine uygulanan potansiyel ile sınırlanmış iken, modifikasyon işlemi elektrodun performansının geliştirilmesine önemli katkılar sağlamıştır. Modifikasyon ile seçicilik arttırılabilir, yüzey bozulması yavaşlatılabilir, analiz edilecek türler elektrot yüzeyine daha iyi tutturulabilir, elektrodun elektro katalitik nitelikleri arttırılabilir ve karmaşık örneklerde girişim azaltılabilir (Gooding ve ark., 2009, 1). Modifiye elektrotlar genel olarak kimyasal olarak modifiye edilmiş elektrotlar ve biyolojik olarak modifiye edilmiş elektrotlar olarak ikiye ayrılırlar (Özkan ve ark., 1993):

- **Kimyasal olarak modifiye edilmiş elektrotlar:** Bu elektrotlar mevcut elektrodun yüzeyine bir belirteç yerleştirilmesiyle oluşturulur; böylelikle bu belirteç nitelikleri elektrot yüzeyinde açığa çıkar. Elektrot yüzeyinin bilinçli olarak değiştirilmesi pek çok analitik problemin çözülmesini, yeni analitik uygulamaların ve farklı algılayıcı cihazların geliştirilmesini kolaylaştırır. Kimyasal olarak modifiye edilmiş elektrotlarda elektron transfer hızı artar, madde birikimi istenen miktarlarda gerçekleşir ve seçici membran geçirgenliği sağlanabilir. Bu durumda da elektrokimyasal araçlarda daha yüksek seçicilik, hassasiyet ve kararlılık sağlanmış olur (Wang, 2006, 136).

En sık kullanılan kimyasal modifikasyon yöntemlerinden biri elektrot yüzeyinin uygun bir polimer filmle kaplanmasıdır. Polimer ile modifiye edilmiş elektrotlar genellikle yüzeye çözünmüş polimer içeren bir çözeltinin damlatılması ve çözücünün uçurulması ile elde edilir (Wang, 2006, 136). Polimer ile modifikasyondan amaç yüzeyde daha fazla bölgenin aktive edilerek daha hassas sonuçlar elde edilebilmesini sağlamak ve tayin sınırını düşürerek duyarlılığı arttırmaktır. Kullanılan polimerin türüne göre değişen dört farklı tip polimerle modifiye edilmiş elektrot elde edilebilir. Bunlar, redoks, iyon değişimi, iletken ve iletken olmayan polimerlerdir. İlk üçüyle imal edilen elektrotlar elektron transferini olumlu yönde etkilerken, sonuncusu yüzeyin pasif hale getirilmesi için fiziksel bariyer oluşturmak için kullanılır (Edwards ve ark., 2007, 317). Polimer kaplı elektrotların en önemli avantajları enzim ve proteinlerin içlerinde sabitlenmeleriyle biyosensör geliştirmeye imkân tanımlar (Li ve Miao, 2013, 8).

Kimyasal modifikasyonun bir diğer türü de elektrot yüzeyinin silikon veya metal oksitlerle kaplanmasıdır. Oksit ve elektrot malzemesi arasında kurulan güçlü etkileşim daha duyarlı ölçümler yapılmasını kolaylaştırır. Bu elektrotlar iki yolla hazırlanır: (1) sentezlenen malzeme parçacıklarının iletken kompozit matrisler içine eklenmesi ki bu yöntem özellikle iletken olmayan silikon malzemeler için kullanılır; (2) katı elektrot yüzeylerine bir film olarak yerleştirilmesi (Etienne ve Walcarius,

2013). Metal oksitle modifiye edilmiş elektrotlarda en sık kullanılan metaller rutenyum, titanyum ve demirdir. Bunların oksitlerinin mekanik depozisyon gibi kimyasal yöntemlerle elektrot yüzeyine tutturulması ile iletkenlik artırılır (Devilliers ve Mahé, 2007, 32).

- **Biyolojik olarak modifiye edilmiş elektrotlar:** Elektrot yüzeyine biyolojik bileşenlerin tutturulmasıyla elde edilen elektrotlardır. Özellikle biyosensör olarak kullanılan bu elektrotlar dört farklı kategori altında toplanabilirler (Švancara ve ark., 2012, 109).

- ✓ *Enzim elektrotları:* Bu elektrotlar enzim içerirler ve genellikle oksidaz ve dehidrogenazın ortaya çıkardığı elektrokimyasal olarak aktif ürünlerin tayininde kullanılırlar.
- ✓ *Doku elektrotları:* Bu elektrotlar genellikle bitkilerden elde edilen homojenize dokular içerirler. Dokular izole etmekle uğraşmaksızın içlerinde yer alan enzimlerin sensör olarak kullanılmasına imkân tanırırlar.
- ✓ *DNA elektrotları:* Bu elektrotlar elektrot yüzeyine DNA'nın tutturulması ile elde edilir ve ilaç-DNA etkileşimlerinin analizi için kullanılırlar.
- ✓ *Elektrokimyasal immünosensörler:* Bu elektrotlar da yüzeylerinde bir immunokimyasal tepkimenin gerçekleşmesine imkân sağlayan elektrotlardır.

2.1.7.3.2.3. Mikroelektrotlar:

Çalışma elektrotlarının minyatür hale getirilmesi son yıllarda elektrokimyanın en önemli çalışma alanlarından biridir. Bu çerçevede en azından boyutlarından biri 25 mikrometrenin altında olan elektrotlara mikroelektrot adı verilmektedir. Bu elektrotların küçük boyutlarının mikroskopik alanların incelenmesi, bölgesel derişim problemlerinin ölçülmesi, mikro akış sistemlerinin tayini ve çok küçük miktarlarda (μL) örnekle çalışılabilmesi gibi önemli avantajları vardır. Bu elektrotlarda çok küçük toplam akımlarda bile oldukça duyarlı sonuçlar almak mümkündür. Dahası büyük oranda küçültülmüş çift-tabakalarında yüksek hızlı voltametrik deneylerin çok

kısa sürelerde (μ s) sonuçlanmasını sağlarlar. Son olarak, bu elektrotlar kütle aktarım hızını da büyük ölçüde arttırmaları ve mükemmel sinyal-gürültü nitelikleri gösterirler. Kısacası mikroeletrotlar elektrokimya da gelecek vadede elektrot türlerindendir (Wang, 2006, 150-151).

2.1.7.3.3. Yardımcı Elektrotlar

Karşıt elektrot olarak da adlandırılan bu elektrotlar bir elektrokimyasal hücrede elektrik akımının çözelti içinden geçirilip çalışma elektroduna aktarılmasını sağlayan elektrotlardır. Genellikle kimyasal tepkimeye girmeyen ancak elektriği iyi ileten malzemelerden imal edilir. Çalışma elektrodundan ayrı tutulur veya uzak bir mesafede konumlandırılır. Bunun yapılmasındaki amaç yüzeyinde oluşan maddelerin çalışma elektrodunun yüzeyine ulaşmasının engellenmesidir. Yardımcı elektrodun yüzeyinin çalışma elektrodunun yüzeyinden daha geniş olması gerekir. Platin tel veya civa havuzu yardımcı elektrot olarak kullanılan elektrotlardandır (Bard ve ark., 2008, 36).

2.1.7.4. Voltametrizde Kullanılan Elektrotlara Yapılan Ön İşlemler

Yüksek kalitede elektroanalitik ölçümler yapabilmenin önündeki en önemli engellerden bir tanesi elektrodun fizikokimyasal niteliklerini daha düşük bir zemin akımı ve daha hızlı elektron transferi sağlayacak şekilde kontrol edebilmenin ve böylelikle tekrarlanabilir sonuçlar almanın zorluğudur. Bu nitelikleri sağlayan elektrotlara aktif veya aktive edilmiş elektrotlar denir. Aktivasyon ise ön işlem adı verilen bir süreçle gerçekleştirilir. Bu süreçte elektrot yüzeyinin morfolojisi, mikro-yapısı ve kimyası düşük zemin akımı ve hızlı elektron kinetiği sağlayacak hale getirilmeye çalışılır (Swain, 2007, 111).

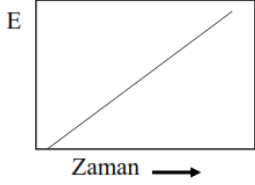
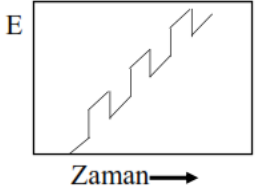
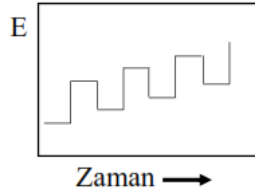
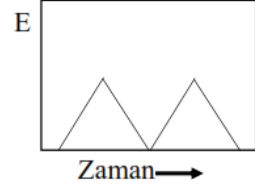
Elektrokimyasal ön işlemler üç yönden fayda sağlarlar: (1) elektrot yüzeyindeki safsızlıkların giderilmesi; (2) elektrot yüzey yapısının modifiye

edilmesi; (3) elektrot yüzey bileşiminin değiştirilmesi. Tüm bu işlemlerin yapılmasındaki amaç her ölçümde aynı yüzeyin elde edilerek sonuçların tekrarlanabilir olmasının sağlanmasıdır (Kinoshita, 1992, 58).

Farklı elektrotlar için farklı ön işlemler geliştirilmiştir. Örneğin, pirolitik grafit elektrotlar çok hassas oldukları için klasik mekanik cilalama işlemi uygulanamaz; bunun yerine bir bant yardımıyla elektrot yüzeyi hassas bir şekilde temizlenebilir. Camsı karbon elektrotlar ise sert bir yüzeye sahip olduklarından genellikle mekanik cilalama yoluyla ön işleme tabi tutulurlar. Karbon fiber elektrotlarda ise yüzey yüksek ısıya maruz bırakılarak temizlenebilir; çünkü bu malzeme ısıya dayanıklıdır. Kısacası elektrodun türü uygulanacak ön işlem için son derece önemli bir kriterdir (Swain, 2007, 120-131).

2.1.7.5. Voltametrizde Kullanılan Uyarma Sinyalleri

Elektrokimyasal hücrelere uygulanan sinyaller karakteristik akım cevaplarını oluştururlar. Voltametrizde en sık kullanılan dört uyarma sinyali doğrusal taramalı, diferansiyel puls, kare dalga ve üçgen dalga olarak bilinir (Şekil 2.12).

İsim	Dalga şekli	Voltametrinin tipi
Doğrusal taramalı		Polarografi Hidrodinamik voltametri
Diferansiyel puls		Diferansiyel puls polarografisi
Kare dalga		Kare dalga voltametrisi
Üçgen		Dönüşümlü voltametri

Şekil 2.12. Voltametrizde kullanılan uyarma sinyalleri (Skoog ve ark., 1996, 462).

2.1.7.5.1. Doğrusal Taramalı Voltametri

Bu yöntemde elektrot potansiyeli zaman (t) ve tarama hızına ($v = dE / dt$) göre doğrusal olarak değişir. Bu yöntem uygulanırken konvansiyonel elektrotlarda genellikle 1 mV s^{-1} ile 1 V s^{-1} aralığındaki hızlarda çalışılırken, ultramikroelektrotlarda 10^3 veya 10^6 V s^{-1} tarama hızlarına kadar çıkılabilir. Tarama hiçbir elektrokimyasal tepkimenin olmadığı bir potansiyelde başlatılır ve yük transferinin başladığı potansiyelde potansiyelle beraber artmaya başlayan bir akım ortaya çıkar. Bu akım bir maksimum değerden (akım piki) sonra ara yüzdeki tepkimeye giren maddelerin tükenmesine bağlı olarak azalmaya başlar (Bard ve ark., 2008, 402).

Doğrusal taramalı voltametri sonucunda elde edilen voltamogramlar "voltametrik dalga" adı verilen sigmoidal eğrilerdir. Bunun yanı sıra pik şekilli voltametrik dalgalar da vardır; bunlar simetrik veya asimetrik olabilirler (Cohen ve ark., 2001, 132).

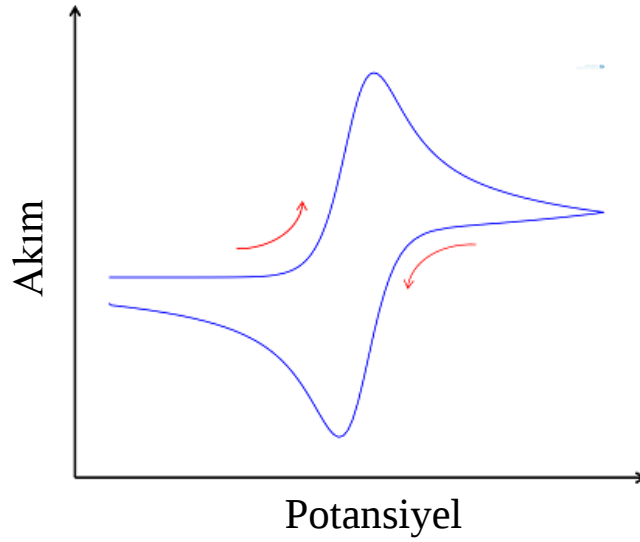
2.1.7.5.2. Dönüşümlü Voltametri

Dönüşümlü voltametri günümüzde oldukça sık kullanılan elektroanalitik tekniklerden biridir. Nitel analizlerde çok sık kullanılsa da, indirgenme/yükseltgenme tepkimeleri incelenirken, tepkimeye giren maddelerin tayininde ve ortaya çıkan ürünlerin devam eden tepkimelerinin gözlemlenmesinde geniş bir kullanım alanı vardır. Dönüşümlü voltametrizde potansiyel önce bir yöne sonra diğer yöne kaydırılırken akım ölçülür; dolayısıyla bu yöntemde akım gerilimin bir fonksiyonu olarak ölçülür (Skoog ve ark., 2004, 694). Dönüşümlü voltametrizde kullanılan elektrodun akım cevabı doğrusal olarak artar ve azalırken potansiyel dönüşümü gerçekleşir. Uygulama genellikle herhangi bir elektrot sürecinin meydana gelmediği potansiyelde başlar ve değişen potansiyele gelene kadar sabit bir hızla gerilim ölçülür (Bard ve ark., 2008, 133).

Dönüşümlü voltametri yöntemi 1960'lerde Nicholson ve Shain tarafından geliştirilmiş ve bir voltametrik analizde oluşan akım gerilim eğrisinin şeklini tamamen incelemeye gerek kalmadan analiz etmeyi mümkün hale getiren daha basit bir analiz yöntemi olarak tasarlanmıştır. Bu yöntemin uygulanmasıyla, yük aktarımı basamağına eşlik eden heterojen elektron transferinin veya homojen kimyasal süreçlerin hızının, hızın bir fonksiyonu olarak pik gerilimi ve pik akımının basitçe ölçümü ile belirlenmesi amaçlanmıştır (Marken ve ark., 2010, 58).

Dönüşümlü voltametri temel olarak karıştırılmamış bir çözeltide çalışma elektrodunun gerilimini doğrusal olarak ölçmekte kullanılır; ancak bunu yaparken doğrusal taramalı voltametrenin aksine üçgen gerilim dalga formları kullanır. İstenen bilgiye göre tekli veya çoklu dönüşümler uygulanabilir (Wang, 2006, 29).

Dönüşümlü voltametri ile elde edilen akım-gerilim eğrilerine dönüşümlü voltamogram (Şekil 2.13) adı verilir. Bu dönüşümlü şeklin nasıl ortaya çıktığını anlamak için her gerilimde gözlemlenen akım cevabının iki basit akım cevabından oluştuğunu düşünmek yararlı olabilir (Marken ve ark., 2010, 60).

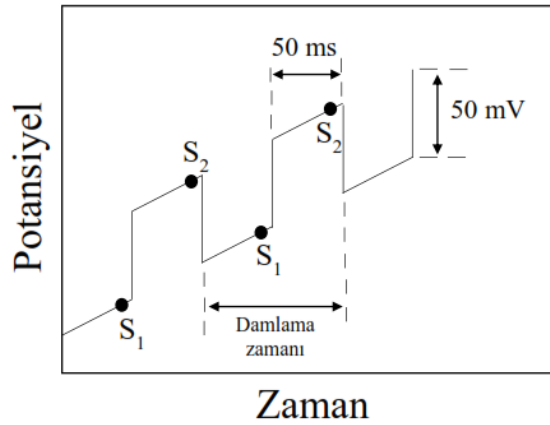


Şekil 2.13. Tipik bir dönüşümlü voltamogram (<https://www.comsol.com/blogs/modeling-electroanalysis-cyclic-voltammetry/>. Erişim tarihi: 21/10/2015).

Dönüşümlü voltametri pek çok alanda uygulanma imkânına sahip olmuştur; bunlar arasında katıların destek elektrolitinin, emülsiyon veya süspansiyonların mevcut olduğu veya olmadığı ortamlarda analizi, polimerler, membran ve sıvı/sıvı sistemleri, enzimler gibi biyolojik sistemler ve bakteri kültürleri sayılabilir. Çok farklı alanlarda uygulanabilir olmasının yanı sıra bu yöntem yükseltgenme/indirgenme süreçlerinin termodinamiğini anlamak ve heterojen elektron transfer tepkimelerinin kinetiğini kavrayabilmek açısından da önemli avantajlar sağlamaktadır (Wang, 2006, 29). Bu yöntemin en önemli dezavantajlarının başında ise düşük çözünürlük gelir ki bu sorunu ortadan kaldırmak için bu tekniği daha güçlü spektroskopik tayin yöntemleri ile birleştirmek yoluna gidilebilir. Örneğin dönüşümlü voltametri ile eş zamanlı olarak difraksiyon teknikleri, kuvars kristal mikrodengesi ve plazma rezonansı gibi teknikler kullanılır (Marken ve ark., 2010, 62-63).

2.1.7.5.3. Diferansiyel Puls Polarografisi ve Voltametrisi

Diferansiyel puls polarografisinde, düşük şiddetteki (genellikle yaklaşık 25 veya 50 mV) gerilim pulsları sabit zaman aralıklarıyla ve doğrusal olarak artan (2 veya 5 mV s⁻¹) bir gerilimle üst üste getirilir. Yükleme akımının etkilerini en aza indirmek için pulslar civanın damlama ömrünün sonuna doğru uygulanır. Bu noktada elektrot yüzeyi neredeyse tamamen sabittir ve akım hem pulsun uygulanmasından önceki gerilimde hem de pulsun devam süresinin son %10 – 20’lik bölümü boyunca ölçülür. Puls artışından önce ve pulsun sonuna doğru ölçülen akımlar arasındaki fark uygulanan gerilimin bir fonksiyonu olarak kaydedilir. Bu kaydedilen eğriler doğru akım veya normal puls polarografisinde elde edilen akım-gerilim eğrilerinin türevine benzediğinden akım farkına ait kayıtlar pik şeklindedir (Şekil 2.14). Pik akımı (i_p) genellikle elektroaktif maddenin derişiminin bir fonksiyonudur ve $i_p = f(C)$ fonksiyonunun şekli genellikle doğrusaldır (Bard ve ark., 2008, 516; Cummings, 2010, 333).



Şekil 2.14. Diferansiyel puls polarografisinde uyarma sinyali (Skoog ve ark., 1996, 486).

Pikin en üst noktası doğru akım polarografisinde elde edilen $E_{1/2}$ değerine yakın bir gerilimde (E_p) elde edilir. Analiz edilen çözeltide birden fazla elektroaktif madde olması durumunda akım gerilim eğrisi üzerinde birden çok pik noktası tespit edilebilir. Böyle bir durumda pik noktaları, aralarındaki akım yalnızca destek

elektroliti içeren bir çözeltide elde edilen akıma yakın bir noktaya doğru azaldığında, E_p 'de indirgenen elektroaktif maddelerin derişiminin basit bir doğrusal fonksiyonudur. Bu durum pratikte iki E_p değeri, arasındaki farkın 0,15 V'tan daha fazla olduğunda gerçekleşir. Eğer indirgenme gerilimleri arasındaki fark daha azsa pikler üst üste gelir (Bard ve ark., 2008, 516).

Diferansiyel puls polarografisi yönteminde elde edilen piklerin şekli doğru akım polarografisinde elde edilen piklerin şekline bağlıdır ve elektrodun hızı, elektron aktarımına eşlik eden kimyasal tepkimelerin varlığı ve yüzey aktif maddelerin derişimi gibi pek çok değişken piklerin şekline etki eder. Bu yöntemin en büyük avantajı arttırılmış hassasiyetidir, bu yöntemle 1×10^{-8} M seviyelerine kadar tayin yapılabilmektedir. Yüksek hassasiyeti nedeniyle diferansiyel puls polarografisi genellikle eser miktardaki maddelerin analizinde kullanılır, dolayısıyla adli tıp ve çevre bilimi açısından önemli bir yöntemdir. Bu yöntemin en önemli dezavantajları ise kaydedilen akım gerilim eğrilerinin adsorpsiyon olayından etkilenmesi, ancak bu etkinin kolay gözlenebilir olmaması ve akım gerilim eğrilerinin teorik uygulamasının ancak bazı basit elektrot tipleri için uygun olmasıdır (Bard ve ark., 2008, 516-517).

Diferansiyel puls voltametrisi özellikle çok küçük miktarda bulunan organik ve inorganik maddelerin miktar tayininde kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntemde sabit büyüklükte pulslar her bir damlanın damlamasından hemen önceki bir zaman aralığında çalışma elektrotuna uygulanır. Akım iki defa ölçülür, ölçümlerden birincisi pulsun uygulanmasından hemen önce ve ikinci puls ömrünün sonlarına doğru, yükleme akımının azaldığı bir noktada alınır. İlk akım enstrümantel olarak ikincisinden çıkarılır ve aradaki fark uygulanan potansiyele göre grafiğe geçirilir. Ortaya çıkan diferansiyel puls voltamogramı yüksekliği ölçülen analitin derişimi ile doğru orantılı akım piklerinden oluşan bir voltamogramdır (Wang, 2006, 77).

Bu yöntemin en önemli avantajı çok küçük derişimlerde (10^{-8} M) ölçümlere imkân tanımasıdır. Dahası benzer redoks potansiyellerine sahip olan iki türün miktar tayininde de kolaylık sağlar; çünkü bu yöntem kullanıldığında genellikle bu iki türün

piklerinin geldiği akımlar arasında gözle görülür bir farklılık mevcuttur (Wang, 2006, 78). Bir üçüncü avantaj da çift ölçüm alınarak kapasitif/arkaplan akımının daha iyi bir şekilde ortadan kaldırılmasına yardımcı olmasıdır. Böylelikle daha küçük derişimlerde miktar tayini mümkün olabilmektedir (Stojek, 2010a, 109).

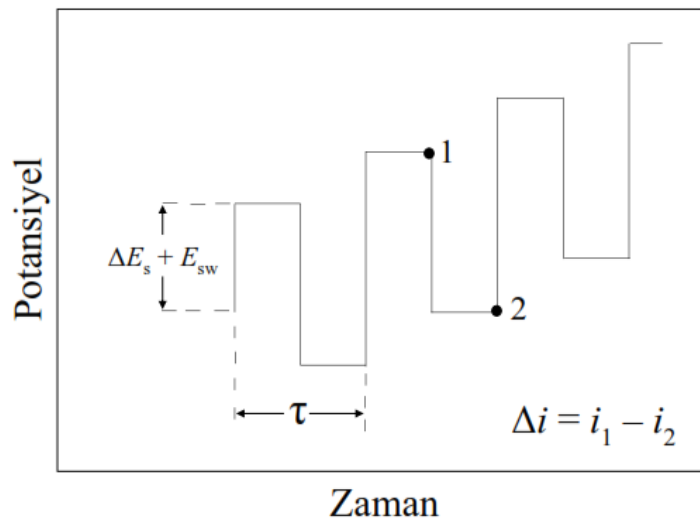
2.1.7.5.4. Kare Dalga Polarografisi ve Voltametrisi

Kare dalga polarografisi, alternatif akım polarografisinde kullanılan sinüsoidal dalgalı gerilim yerine düşük şiddetli kare dalga gerilimi uygulanmasını içerir. Alternatif akımın tayini akımın her bir kare dalga yarı döngülerinin sonlarına yakın bir noktada elde edilmesinden etkilenir ve akım gerilim eğrisi alternatif akımın (veya akımdaki farklılığın) pozitif ve negatif kare dalga yarı döngülerinin doğru akım gerilimine göre ölçülmesi ile hazırlanır (Bond, 1980, 391). Bu yöntemin orjinal halinde dikdörtgensel alternatif akım doğrusal akım potansiyeli ile üst üste çakıştırılır. Uygulanan akımın şiddeti 5 ile 30 mV arasında değişir. Akım bir ölçüm aralığında (t_m) örneklemlenir. Akım daha sonra doğru akıma çevrilir, şiddeti artırılır ve uygulanan doğru akım geriliminin bir fonksiyonu olarak kaydedilir. Akımın her bir kare dalga yarı döngüsünün sonuna yakın ölçülmesi, yarı döngünün başlangıcında gerilimdeki ani basamaklanmadan kaynaklanan yükleyici akımın yarı döngünün sonuna doğru zayıflaması ve böylece ölçülecek akımı etkilemesinin önüne geçilmesi için yapılır. Ancak yine de damlayan civa elektrot kullanıldığında elektrodun yüzeyinde zaman aralığı boyunca küçük bir artış olduğundan bir yükleyici akım ortaya çıkar; bunu engellemek için de akım ya damlanın ömrünün sona ermeye yakın olduğu bir anda ölçülür, ya da bükülmüş kare dalgalar kullanılır. Puls bükümleri sabit yüzey alanına sahip durağan civa damla elektrotları kullanıldığında göz ardı edilebilir (Thomas ve Henze, 2001, 39).

Kare dalga polarografisi ile elde edilen akım-gerilim eğrileri pik şekillidir ve pik potansiyeli doğru akım polarografisinin yarı dalga potansiyeline denk gelir. Tersinir elektrot süreçlerinde pik akımı uygulanan dikdörtgensel gerilimin şiddetine

ve sıklığına bağlıdır. Bu yöntemle, tersinir süreçlerde, 10^{-8} M gibi bir hassasiyetle tayin yapılabilir (Thomas ve Henze, 2001, 39).

Kare dalga voltametrisine gelince, bu yöntem çok hızlı bir gerilim tarama hızı kullanarak tüm ölçüm sürecinin kısa sürede tamamlanmasını sağlar. Bu teknikte gerilim çalışma elektroduna göreceli olarak geniş dikdörtgensel dalgalar şeklinde uygulanır (Şekil 3.15). Bu gerilimin şiddetindeki değişim $\Delta E_{sq} = -50$ mV olarak ölçülür ve bu gerilim basamaklı bir gerilim rampası üzerine -10 mV'luk gerilim basamakları şeklinde uygulanır. Bu dikdörtgensel dalga döngüsünün süresi (t_{sq}) merdiven şeklindeki gerilim basamaklarının süresine eşittir ve genellikle 5-10 ms arasındadır. Her bir dikdörtgensel puls döngüsünde iki akım değeri ölçülür, bunlardan birincisi pulsun pozitif ucunda ve ikincisi pulsun negatif ucunda elde edilir. Bu iki akım değeri arasındaki fark çalışma elektrodunun potansiyeline karşı ölçülür ve kare dalga polarografisinde olduğu gibi bir pik şekli verir (Thomas ve Henze, 2001, 40).



Şekil 2.15. Kare dalga voltametrisinde uyarma sinyali (Skoog ve ark., 1996, 488).

Bu yöntemde ölçüm çok hızlı yapıldığından tersinir süreçler belirgin bir akım sinyali vermezler; bu da oksijenli ortamlarda ölçüm alınmasına imkân tanır. Böylelikle oksijenin ortadan kaldırılmasının güç olduğu akışlı sistemlerde hızlı

ölçümler alınabilir. 1 saniye içinde 1 ile 100 kare dalga sıklığına ulaşılabilen bir hız söz konusudur; böylelikle tam bir voltamogramın birkaç saniye içinde elde edilebileceği bir hıza ulaşılır ve analiz süresi aşırı derecede düşürülebilir (Wang, 1988, 13). Ancak bu hızlı ölçümler hassasiyeti azaltır; çünkü kısa puls aralıklarının kullanılması daha düşük i_F/i_C oranına sebep olur (Thomas ve Henze, 2001, 40).

Kare dalga voltametrisinin üç farklı uygulaması vardır ve bunlar uygulamayı geliştirenlerin isimleriyle anılırlar. Birinci uygulama İngiliz kimyacı Geoffrey Cecil Barker'ın geliştirdiği Barker kare dalga voltametrisidir. Bu yöntemin temelinde doğru akım potansiyeline göre daha yüksek bir tarama hızındaki sıklıkta ölçülen kare dalga potansiyelleri vardır. Doğru akım potansiyelinin ya hiç değişmediği (merdiven rampası) ya da ihmal edilebilir küçük artışların olduğu (doğrusal bir doğru akım rampası) bir süreçte çok sayıda pozitif ve negatif potansiyel puls uygulanarak ölçüm alınır (Bard ve ark., 2008, 40). İkinci uygulama adını Heyrovský'nin de asistanlığını yapmış olan Rus kimyacı Mirko Kalousek'ten alır; bu uygulamada kare dalganın sadece ters yarı döngülerindeki akım ölçülerek daha küçük frekanslar elde edilir (Bard ve ark., 2008, 380). Son uygulama ise Amerikalı kimyacı Robert Allen Osteryoung'ın geliştirdiği Osteryoung kare dalga voltametrisidir ve üç yöntem arasında en sık kullanılan yöntem budur. Bu yöntemde her bir ileri potansiyel pulsunda doğru akım elektrodu aynı yöne küçük bir ilerleme kaydeder; böylece doğru akım merdiven rampasında bir basamak elde edilmiş olur (Bard ve ark., 2008, 475).

2.1.7.6. Sıyırma Voltametrisi

Sıyırma analizleri en hassas elektrokimyasal tekniklerden biridir ve bu nedenle özellikle eser miktardaki metallerin miktar tayininde kullanılır. Bu büyük hassasiyetin nedeni etkili bir ön biriktirme aşamasının son derece iyi bir sinyal yaratan gelişmiş ölçüm işlemleri ile birleştirilmesidir. Metaller elektrotta önceden biriktirildiği için çözelti fazlı voltametrik ölçümlere göre daha düşük tayin

sınırlarına, 10^{-10} M'lık bir düşük tayin sınırına, ulaşmak mümkündür (Wang, 2006, 85).

Temel olarak sıyırma analizi iki aşamalı bir tekniktir ve civa elektrotlarla (asılı damla civa elektrot veya ince civa film elektrot) kullanılır. İncelenecek malzeme ya civa içinde indirgenir ve amalgamlar oluşturması sağlanır; ya da çözünemeyen bir civa tuzu oluşturmak üzere adsorplanır. Yöntemin ilk aşamasında çözeltideki metal iyonların küçük bir kısmının civa elektrot üzerinde depozisyonu sağlanır; böylelikle metalin ön biriktirme işlemi gerçekleştirilmiş olur. Bu işlemi sıyırma aşaması (ölçüm aşaması) takip eder; bu aşamada da elektroliz sona erdirilir, karıştırma durdurulur, depozisyonu sağlanan birikintinin çözünmesi (sıyırma) sağlanır. Depozisyon ve ölçüm aşamalarının doğasına göre farklı sıyırma analizleri uygulanabilir (Wang, 2006, 85; Kounaves, 1997, 721).

Ön biriktirme işleminde çözelti içinde mevcut olan analiz edilecek maddenin küçük bir yüzey alanına sahip elektrot yüzeyinde biriktirilmesi amaçlanmaktadır. Bu işlem maddenin elektrot yüzeyine taşınmasını gerektirir ve genellikle kullanılan tekniğe göre değişen sürelerde (30 s ile 30 dk arasında) gerçekleşir. Her ne kadar ön biriktirme daha düşük tayin sınırlarına ulaşmaya imkân tanısa da sürecin uzunluğu pratik bazı zorluklar yaratmaktadır. Düşük tayin sınırına ulaşma ve analitik pratiklik arasındaki denge yeni tekniklerle daha etkin bir biçimde sağlanabilmektedir (von Wandruszka, 1992, 134).

Ön biriktirme işlemi iki şekilde yapılabilir. İlki ve daha eski olanı çoğunlukla metal iyonları için uygulanmakta olup bir civa elektrot üzerinde katodik depozisyon yoluyla biriktirme sağlanır. Analiz edilecek madde civa damla veya film ile amalgam hale getirilir ve anodik sıyırma yoluyla metal iyonları elektrot yüzeyinden kurtarılacak yeniden çözeltiye döndürülür. Ortaya çıkan anodik sıyırma akımı analitik sinyali oluşturur. İkinci ve daha yeni olan teknik ise analiz edilecek maddenin elektrot yüzeyine adsorplanmasıdır. İlk yöntemin aksine bu faradayik olmayan bir işlemdir ve açık devre şartlarında veya en uygun adsorpsiyonu sağlayan

potansiyellerde gerçekleştirilir. Biriktirme işleminden sonra yine ilk yöntemin aksine bu kez katodik sıyırma uygulanarak adsorbe edilen maddenin indirgenmesi ve böylece yeniden çözünmesi sağlanır. Bu işlemde yalnızca sıyırma kısmı faradayiktir (von Wandruszka, 1992, 134).

Sıyırma voltametrisi çok farklı alanlarda uygulanabilmektedir. Bu alanlardan birincisi ilaç analizleridir. Son yıllarda pek çok ilaç etken maddesinin tayininde sıyırma voltametrisi kullanılmaktadır. Bu alandaki uygulamalara örnek olarak adsorptif sıyırma voltametrisi yöntemiyle tadalafil'in elektrokimyasal davranışının analizi (Demir ve ark., 2014), aynı yöntemle metildopa'nın miktar tayini (Rezaei ve ark., 2013), katodik adsorptif sıyırma voltametrisi yöntemiyle nimodipin'in miktar tayini (Gupta ve ark., 2011) ve anodik sıyırma voltametrisi yöntemiyle farmasötik tabletlerde eser elementlerin tayini (Wang ve Dewald, 1983) gösterilebilir.

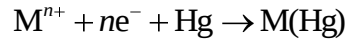
Sıyırma voltametrisi aynı zamanda klinik uygulamalarda da kullanılmakta ve insan kanında, idrarında ve dokularında çeşitli analizlerin yapılmasına imkân tanımaktadır. İnsan kanında bakır, kurşun ve kadmiyum gibi metallerin miktar tayininin yapıldığı çalışmalar (Attar ve ark., 2013; Attar ve ark., 2012), yine insan kanında kaptopril gibi ilaç etken maddelerinin tayininin yapıldığı analizler (Ensafi ve Haijan, 2008), idrarda gemfibrozil gibi ilaç etken maddelerinin tayininin yapıldığı incelemeler (Ardila ve ark., 2013) ve biyolojik dokularda kurşun, çinko, kadmiyum ve bakır tayininin yapıldığı çalışmalar (Izquierdo ve ark., 1994) sıyırma voltametrisinin klinik uygulamalarına örnek gösterilebilir.

Bu yöntemin üçüncü bir uygulama alanı çevre analizleridir. Sıyırma voltametrisi özellikle deniz suyu ve içme suyunda metal kirliliği analizinde sıklıkla kullanılmaktadır. Bu çalışmalara örnek olarak deniz suyunda bulunan çinkonun miktar tayini için kullanılan deneysel parametrelerin optimizasyonu (Arancibia ve ark., 2010), yine deniz suyunda bulunan sub-nanomolar derişimlerdeki kurşunun miktar tayini (Wu ve Batley, 1995), içme suyunda kurşun (Palcic ve ark., 2014) ve antimon tayini (Fang ve ark., 2015) sayılabilir.

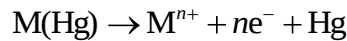
Dört çeşit sıyırma voltametrisinden söz etmek mümkündür; bunlar anodik sıyırma voltametrisi, katodik sıyırma voltametrisi, potansiyometrik sıyırma voltametrisi ve adsorptif sıyırma voltametrisidir.

2.1.7.6.1. Anodik Sıyırma Voltametrisi (ASV)

Tüm sıyırma voltametrisi teknikleri içinde en sık kullanılan teknik ASV'dir. Bu teknikte çalışma elektrodu depozisyon işlemi süresince katot, sıyırma işlemi süresince anot davranışı içine girer ve analit orjinal formuna geri dönecek şekilde yükseltgenir (Skoog ve ark., 2004, 700). Bu teknikte incelenecek malzemeler küçük hacimli civa elektrotlar üzerinde ön biriktirme işlemine tabi tutulur. Ön biriktirme işlemi kontrol edilen bir süre ve gerilim altında katodik depozisyon ile gerçekleştirilir. Depozisyon potansiyeli genellikle 0,3 – 0,5 V aralığında ve en zor indirgenen metal iyonunun belirlenebileceği potansiyelden daha negatif potansiyeldedir. Metal iyonları civa elektroda difüzyon veya konveksiyon yoluyla ulaşır, orada indirgenir ve amalgam olarak birikirler. Bu birikimi gösteren formül aşağıdadır (Wang, 2006, 85):



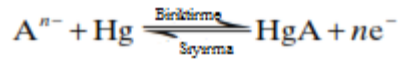
Konvektif taşınım elektrot rotasyonu veya çözeltinin karıştırılması ile elde edilir. Depozisyon süresi metal iyonlarının derişimine bağlı olarak seçilir; 10^{-7} M'lık bir seviye için 0,5 dakikadan daha az bir süre yeterliyken 10^{-10} M'lık bir seviye için yaklaşık 20 dakikalık bir süreye ihtiyaç vardır. Depozisyonun önceden seçilen süresini takiben, konveksiyon durdurulur ve potansiyel anodik, doğrusal veya daha hassas potansiyel-zaman (puls) dalga formları ile ölçülür. Anodik tarama süresince, amalgam oluşturan metaller yeniden yükseltgenir ve elektrot yüzeyinden sıyırılır; oluşan yükseltgenme (sıyırma) akımı şöyledir (Wang, 2006, 85):



ASV'nin en önemli avantajı çok küçük miktarda analitin çok düşük derişimlerde tayin edilebilmesine imkân sağlamasıdır. İyi kesinlik ve doğruluk $0,1 \times 10 \mu\text{g L}^{-1}$ kadar düşük aralıklarda sağlanabilir. Bu nedenle bu teknik özellikle hava, su, gıda, toprak ve biyolojik örneklerde eser miktarda metallerin saptanmasında sıklıkla tercih edilen bir tekniktir (Cummings, 2010, 312-313).

2.1.7.6.2. Katodik Sıyırma Voltametrisi (KSV)

Katodik sıyırma voltametrisi ASV'nin tam zıttı bir yöntemdir. Bu yöntemde elektrot depozisyon sürecinde anot olarak, sıyırma sürecinde ise katot olarak davranır (Skoog ve ark., 2004, 700). Analitin anodik depozisyonunu içeren bu yöntem negatif giden bir potansiyel taramasında sıyırma ile devam eder (Wang, 2006, 94). Diğer bir deyişle önce analizi yapılacak madde elektrot üzerinde yükseltgenir ve çözünmeyen bir film oluşturur (ön derişim basamağı); ardından bu madde negatif bölgede indirgenerek ölçümü yapılır (sıyırma basamağı).



Sonuçta ortaya çıkan indirgenme pik akımı istenen kantitatif bilgiyi ortaya koyar. KSV genellikle organik ve inorganik bileşiklerin ölçümünde kullanılır; ölçüm için bu bileşiklerin civa ile çözünmeyen tuzlar oluşturması gerekir. Bu bileşikler arasında çeşitli tiyoller veya penisilinler, siyanür ve sülfid sayılabilir. Bu yöntemle oldukça hassas sonuçlara ulaşılabilir. Bu yöntemde gümüş disk elektrot veya bakır bazlı elektrotlar gibi farklı türlerde elektrotlar kullanılabilir (Wang, 2006, 94).

2.1.7.6.3. Potansiyometrik Sıyırma Voltametrisi (PSV)

Sıyırma potansiyometrisi veya kronopotansiyometrik sıyırma voltametrisi adlarıyla da anılan bu yöntemde ASV’de civa elektrot üzerinde elektrodepozisyonu yapılan metalleri oksitlemek için kullanılan potansiyel süpürme işlemi yerine, yükseltgenmeyi sağlamak için kimyasal olarak yükseltgeyici ve miktarı belirli bir çözelti eklenir. Daha sonra da sistemin potansiyeli zamanın bir fonksiyonu olarak görüntülenir. Her bir metal yükseltgendiğinde, mevcut miktarı yansıtacak zaman aralıklarındaki elektrot potansiyelini kontrol eder. Bu yöntemin temel avantajı örnekte bulunan oksijenin analizden önce ortadan kaldırılmasına gerek duyulmamasıdır. Dahası bu yöntemde kullanılan işlem indirgenebilir veya yüzey aktif organik maddelerin varlığına daha az duyarlıdır (Pickering, 2002, 26-27).

PSV’de ön derişim aşamasından sonra potansiyostatik kontrole son verilir ve konsantre edilmiş metaller çözeltide bulunan bir yükseltgeyici ile (örneğin, O₂ veya Hg (II)) yeniden yükseltgenir (Wang, 2006, 89):



Sıyırma aşamasında ise yükseltgeyicinin taşınımını kolaylaştırmak için karıştırılmış bir çözelti kullanılır veya yükseltgenme elektrottan sabit bir anodik akım geçirilerek sağlanır. Yükseltgenme aşamasında çalışma elektrodunun potansiyelindeki değişimler kaydedilir ve bir sıyırma eğrisi elde edilir. İncelenen metalin yükseltgenme potansiyeline ulaşıldığında, potansiyel taraması yükseltgeyici veya akım sıyırma için kullanıldığından yavaşlar. Elektrottaki her bir metalin tükenmesine keskin bir potansiyel basamağı eşlik eder. Elde edilen potansiyogram bir redoks titrasyon eğrisinde olduğu gibi sıyırma platoları içerir. Analiz edilen metalin yükseltgenmesi için gereken zaman (t_M) metalin örnek derişiminin kantitatif ölçümüdür ve şu formülle ifade edilir (Wang, 2006, 89-90):

$$t_M \propto C_{M^{n+}} t_d / C_{ox}$$

Bu formülde C_{ox} yükseltgeyicinin derişimini ifade eder.

2.1.7.6.4. Adsorptif Sıyırma Voltametrısı (AdSV)

AdSV yöntemi de genellikle eser elementlerin ölçümünde kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntemde hem voltametrik, hem de potansiyometrik sıyırma teknikleri, negatif yönlü potansiyel taraması veya sabit katodik akımla beraber adsorplanmış kompleksin ölçümünde kullanılabilir. Bu yöntemin işlemlerinin çoğunda adsorplanmış kompleksin içindeki metal indirgenir. Maksimum adsorpsiyon yoğunluğu ise adsorplanmış kompleksin boyutuna ve yüzey derişimine bağlıdır (Wang, 2006, 91). Yöntem, kullanılan elektrotların analitin karıştırılan bir çözeltisine belirli bir süre daldırılarak fiziksel adsorpsiyon yoluyla analitin elektrot yüzeyinde biriktirilmesi ile başlar. Yeterli miktarda analitin biriktirilmesinin ardından bu birikim farklı voltametrik yöntemlerle tayin edilir (Bard ve ark., 2008, 17).

Her ne kadar adsorpsiyon süresi biriktirilecek maddenin türüne göre değişse de, genellikle 1 – 5 dakikalık kısa adsorpsiyon süreleri ile etkin sonuçlar alınabilmektedir. Dahası tüm biriktirilmiş kompleks indirgenme aşamasında indirgenebildiğinden etkin bir analiz ortaya çıkar. Bu iki özelliği bu yöntemle uranyum, vanadyum, alüminyum ve molibden gibi metaller için oldukça düşük tayin sınırlarına ulaşılabilmesini mümkün kılar (10^{-10} – 10^{-11} M). Bu tayin sınırı platin, titanyum, kobalt gibi metallerde adsorptif biriktirme katalitik tepkimelerle birleştirildiğinde 10^{-12} M'a kadar çıkabilmektedir (Wang, 2006, 92).

İz metallerin yanı sıra AdSV yöntemi yüzey aktif nitelikler taşıyan bazı organik bileşiklerin (örneğin kardiyak veya antikanser ilaçlar, nükleik asitler, vitaminler, pestisitler) tayininde de kullanılır. Redoks aktivitelerinin türüne göre bu maddelerin tayini yükseltgenme veya indirgenmeyle belirlenir (Wang, 2006, 92).

2.2. Nanosensörler

En basit tanımıyla sensör mekanik hareket, ısı, ışık, ses, manyetik, elektriksel veya radyant bir etkiyi ölçülebilir ve kaydedilebilir bir elektrik sinyaline dönüştüren aygıtlardır (Khanna, 2012, 30). Diğer bir tanımla sensör farklı formlardaki enerjileri (ki bunlar termal, mekanik, optik, elektrik, manyetik, radyoaktif, kimyasal veya biyokimyasal olabilir) başka bir enerji formuna, özellikle de elektrik enerjisine dönüştürmeye yarayan aygıtlardır (Andreu ve ark., 2010, 82). Nanosensörler ise en az bir boyutları 100 nanometreden büyük olmayan sensörler ya da yüzeyi nanopartiküllerle modifiye edilmiş elektrotlar olarak tanımlanabilir (Lim ve Ramakrishna, 2006).

Nanosensörlerin daha büyük sensörlere göre önemli avantajları vardır. Bu avantajlardan birincisi küçük boylarının hücre içinde çalışmak için son derece uygun olmasıdır; böylelikle normal ölçülerdeki sensörlerin ulaşamadığı bölgede ölçüm ve görüntülemeye imkân sağlarlar. Dahası daha küçük sensörler daha az enerji tükettikleri için daha verimlidirler. İkincisi nanosensörlerin kendilerine has fiziksel nitelikleri vardır. Özellikle hassasiyet noktasında normal boyutlardaki sensörlere nazaran 10.000 kata varan hassasiyetlerle ölçüm yapabilirler. Üçüncüsü nanopartiküller daha büyük formlarında bulunmayan bazı niteliklere de sahiptirler. Örneğin altın nanopartiküllerin optik nitelikleri külçe formundaki altında bulunmaz; bu da altın nanopartiküllerin optik sensörlerde kullanılmasını sağlar. Son olarak nanosensörler entegre edilmiş sensör aygıtlarının tasarlanmasını kolaylaştırır ve böylece akıllı sensörler adı verilen ve hedef odaklı çok daha hassas ölçümler yapabilen sensörlerin geliştirilmesine imkân tanır (Devreese, 2007).

Verimli bir nanosensörün düşük enerji tüketimine sahip olması, düşük maliyetlerle çok sayıda ve kolaylıkla üretilebilir olması, yüksek etkinliğe ve uzun vadeli kullanıma uygun dayanıklılığa sahip olması ve tayini kısa sürede gerçekleştirmesi gerekir. Son yıllarda yapılan çalışmalar son derece verimli nanosensörler geliştirilmesine katkı sağlamış ve geleneksel sensörlere göre daha

hızlı, daha ucuz ve daha hassas ölçümlerin alınması sonucunu doğurmuştur (Andreu ve ark., 2010, 82).

Nanosensörler ikiye ayrılır. Birinci grup içselleştirilmiş algılama mekanizmalarına sahiptir ve nanosensörün algılamasını bozacak veya nanosensörün hedef malzemeye yönelik tepkisinde oynamaya yol açacak dış etkilere korumak için bu mekanizmalar dayanıklı bir dış kaplamayla kaplanırlar. İkinci grup ise dışarıdan algılama mekanizmalarına sahiptir; bu nanosensörler içine nanosensörün giremeyecek kadar büyük veya nanosensörün içinde dağılması çok uzun zaman alan analitlerin algılanmasında daha etkilidirler (Dubach ve Clark, 2004).

Nanosensörlerin imal edildiği malzemeler ise nanomalzemeler olarak adlandırılırlar. Nanomalzemeler temelde dört sınıfa ayrılırlar: (1) nanopartiküller veya sıfır boyutlu nanomalzemeler (örneğin 100 nm'nin altında partikül çapına sahip atom kümeleri); (2) tek boyutlu nanomalzemeler (100 nm'nin altında genişliğe sahip nanoteller ve nanokablolar); (3) iki boyutlu nanomalzemeler (nanofilmler veya nano boyutlu kafes yapılar) ve (4) üç boyutlu nanomalzemeler (nanotüpler) (Khanna, 2012, 27).

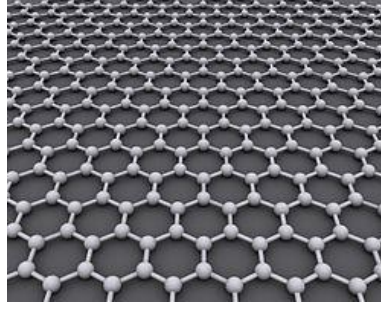
Nanosensör imalatında elektrot yüzeyi nanopartiküllerle modifiye edilir; böylelikle elektriği ileten nanomalzemelerle elektroanalitik işlemlere imkân tanıyan elektrotlar elde edilir. Bu durumda her bir nanopartikül bir nanoelektrot olarak değerlendirilebilir; çünkü modifiye elektrot yüzeyi kendisini oluşturan elektrodun değil, üzerine kaplanan nanomalzemenin elektrokimyasal niteliklerini taşır. Örneğin arsenik (III) iyonlarının tespiti için geliştirilen bir nanosensörde karbon bazlı bir elektrot üzerine altın nanopartiküller kaplanmıştır. Karbon özü itibarıyla elektrokimyasal olarak inert bir madde olmakla beraber üzerine kaplanan ve güçlü bir elektriksel iletkenliğe sahip olan altın nanopartiküller bu nanosensörü elektroanalitik çalışmalarda kullanılabilir hale getirmiştir (Metters ve Banks, 2014, 56).

Nanosensörlerin yapımında kullanılan nanopartikülleri makropartiküllerden ayıran en önemli özellik boyutları küçüldükçe niteliklerinin de farklılaşmasıdır. Örneğin, 50 nm'nin altında büyüklüğe sahip bakır nanopartikülleri aşırı derecede sert olurlarken, 5 nm'nin altında büyüklüğe sahip platin nanopartikülleri oksijen indirgenmesi ve metanol yükseltgenmesine yönelik katalitik niteliklerini kaybederler (Bard ve ark., 2008, 440).

2.2.1. Karbon Nanotüpler

Karbon doğası itibariyle son derece özel bir elementtir. Elektronik konfigürasyonu karbon atomlarının üç farklı şekilde (tek, çift, üçlü) bağ kurabilmesine imkân tanır. Bu sayede de çok farklı şekil ve niteliklerde karbon bazlı malzemeler ortaya çıkar. Bunlar arasında grafit türevleri, elmas, karbinler, amorf karbon malzemeler, fullerenler ve nanotüpler sayılabilir (Suarez-Martinez ve ark., 2012, 5).

Karbon nanotüpleri oluşturan temel yapı grafendir. Grafen (Şekil 2.16) en basit karbon formlarından biridir; tek bir atom kalınlığında bir tabaka oluşturacak şekilde bir araya gelmiş karbon atomlarından oluşur. Yapısal basitliğine rağmen çok kullanışlı bir karbon formu olan grafen ilk olarak 2004 ve 2005 yıllarında Geim ve Novoselov'un çalışma grupları tarafından mekanik soyma yoluyla elde edilmiştir ve bu çalışmaları 2010 yılında kendilerine Nobel Fizik Ödülü'nü kazandırmıştır. Grafen bilinen en ince ancak buna rağmen en güçlü malzemelerden biridir. Aslında bu iki boyutlu malzemeyi elde etmek oldukça güçtür; çünkü malzeme genişledikçe üç boyutlu olma eğilimi içine girmektedir. Ancak yeni teknolojiler yapay olarak iki boyutlu grafen tabakalar elde etmeyi mümkün kılmıştır (Geim, 2009).



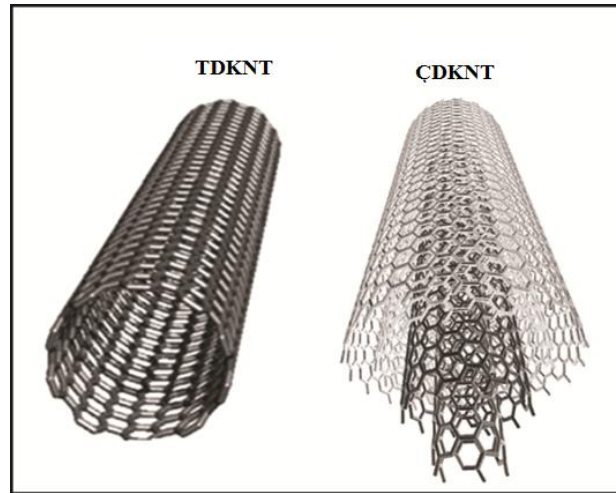
Şekil 2.16. Grafenin yapısı (<https://tr.wikipedia.org/wiki/Grafen>. Erişim tarihi: 21/10/2015).

Grafenin kimyasal özelliklerine gelince, bu malzemenin NO_2 , NH_3 , K ve OH gibi bazı molekülleri adsorpladığı veya desorpladığı saptanmıştır. Zayıf bir şekilde tutturulmuş adsorbe ediciler genellikle verici veya alıcı olarak davranırlar ve böylece grafen oldukça iletken bir madde olarak ortaya çıkar. Grafen kimyasal tepkimelere karşı oldukça dirençli olduğundan kolay kolay aşınmaz. Her ne kadar grafitle benzer nitelikler taşısa da, grafenin grafitte göre bazı avantajları vardır: Birincisi, üç boyutlu bir yapı olmadığından üzerinde gerçekleşen kimyasal değişikliklere daha iyi imkân tanır. İkincisi rejanlar grafenin her iki yüzüne de tutunurlar, böylece daha istikrarlı kimyasal bağlar oluştururlar (Geim, 2009). Üçüncüsü grafen, grafitin aksine dümdüz değildir ve üzerinde nanoboyutlu kırıksıklıklar mevcuttur; bu da elektrokimyasal ölçümlerde geniş bir yüzey alanı ve hızlı elektron transferine imkân sağlar. Örneğin, grafenin yüzey alanı karbon nanotüplerin yaklaşık iki katı, sıradan grafitin ise yaklaşık 25 katı daha büyüktür (Wang ve ark., 2015, 100).

Kısacası grafenin en önemli avantajları arasında şunlar sayılabilir: (1) kimyasal aşınmaya ve neme karşı dayanıklılık, (2) en az bakır kadar iyi bir elektrik iletkenliği, (3) bakırdan dört kat daha düşük yoğunluk, (4) bakıra nazaran beş kat daha iyi ısı iletkenliği, (5) geniş yüzey alanı, (6) çeliğe göre 50 kat fazla dayanıklılık. Bu gelişmiş özellikleriyle grafen yüksek hıza ve duyarlılığa sahip sensörlerin geliştirilmesinde, iletişim teknolojilerinde esnek ekranların tasarlanmasında, güneş pillerinde ve diğer pillerde süperkapasitör olarak, LED ışıklandırmalarda yoğun bir şekilde kullanılmaktadır (Ray, 2015, 3-5).

Karbon nanotüpler ise grafen tabakaların karbon atomlarının bal peteği şeklinde iç içe geçmiş heksagonal yapılar oluşturacak biçimde bir araya gelerek silindir oluşturacak şekilde kıvrılmasıyla elde edilir. Her ne kadar 1950'lerden itibaren varlıkları bilinse de karbon nanotüpleri ilk kez detaylı bir biçimde tanımlayan ve transmisyon elektron mikroskobu ile görünür kılan Japon bilim adamı Sumio Iijima olmuştur. 1992 yılına kadar literatürde karbon nanotüp kelimelerini içeren 9 makale bulunurken sonraki on yılda karbon nanotüpler kullanılarak 5000'in üzerinde çalışma yapılmıştır (Hennrich ve ark., 2006, 5-6).

Karbon nanotüpler eğer tek bir grafen tabakasından oluşuyorsa tek duvarlı karbon nanotüp (TDKNT), birbirinden farklı çaplara sahip birden fazla grafen tabakasından oluşuyorsa çok duvarlı karbon nanotüp (ÇDKNT) adını alır (Şekil 2.17) (Rümmeli ve ark., 2010, 1). TDKNT'ler genellikle birkaç nm genişliğinde ve 50 mikrona kadar uzunluklarda üretilirken, ÇDKNT'ler daha geniş olabilirler. Kendisini oluşturan grafen tabakanın kıvrılma biçimine göre de üç farklı tipte karbon nanotüpten söz edilebilir; bunlar koltuk nanotüpleri, zikzak nanotüpleri ve kiral nanotüpleri olarak adlandırılır (Sun ve ark., 2004, 3607-3608).



Şekil 2.17. Karbon nanotüplerin yapısı (http://switchboard.nrdc.org/blogs/jsass/carbon_nanotube_flame_retardan.html. Erişim tarihi: 21/10/2015).

Karbon nanotüplerin olağanüstü elektriksel özellikleri vardır; yapılarına göre bazıları metalik özellik gösterip elektriği tam iletirler; bazıları ise yarı iletkendir ve silikona benzer elektriksel davranış gösterirler. Tam iletken karbon nanotüpler bakıra göre çok daha fazla iletkendirler ve bu nedenle bakır teller yerine kullanıldıklarında çok daha verimli sonuçlar alınmasını sağlarlar. Elektriksel iletkenliklerinin yanı sıra yüksek termal iletkenliğe de sahiptirler; hatta bu noktada elmastan bile iki kat daha fazla termal iletkenlikleri vardır. Son olarak, karbon nanotüplerin mekanik üstünlükleri onların geniş bir kullanım alanına sahip olmalarını sağlamıştır. Nanotüpler bilinen en sert, en katı ve en güçlü fiber yapılar arasındadır.  elikten altı kat daha hafif olmalarına rağmen, ondan 500 kat daha dayanıklıdır (Mongillo, 2007, 85).

Bu olağanüstü niteliklere sahip karbon nanotüplerin kullanım alanları arasında elektronik cihazlar (teller, transistörler, elektrik düğmeleri, bellek depolama araçları), opto-elektronik teknolojiler (LED ve lazer teknolojileri), sensörler, alan emisyon aygıtları (tarama elektron mikroskopları), piller ve g   hücreleri, fiberle güçlendirilmiş kompozitler, kanser teşhisinde kullanılan biyobelirteçler, ilaç etken maddesi taşıyıcıları sayılabilir (Hennrich ve ark., 2006, 5-6).

2.2.2. Çinko Oksit Nanopartiküller

Çinko oksit yaklaşık dört bin yıldır farklı amaçlarla kullanılan bir malzeme olmuştur.  nce tıbbi olarak çıban ve sivilce tedavisinde, sonrasında pirinç imalatında ve boyalarda beyaz renk pigmenti olarak kullanılan çinko oksit günümüzde plastiklerin güçlendirilmesinde ve lastik üretiminde yoğun bir biçimde kullanılmaktadır (Moezzi ve ark., 2012). Laboratuvar ortamında ise genellikle yarı iletken nanosensörlerin imalatında kullanılmak üzere nanopartikül formunda sentezlenir (Anand ve Srivastava, 2015).

Çinko oksidin en önemli dezavantajı yavaş faradayik redoks kinetiğine sahip olması ve yüksek hızlarda elektron taşıma kapasitesinin düşmesidir. Bu dezavantajlar ise çinko oksidin karbon malzemeler ile bir kompozit oluşturacak şekilde bir araya getirilmesi ile giderilebilir. Karbon malzemeler geniş yüzey alanları ile çinko oksidin Faradayik kapasitesini arttırlar ve böylece etkin bir elektrot malzemesi olarak kullanılmasını sağlarlar (Kim ve Kim, 2014).

Çinko oksit nanopartiküller günümüzde boya imalatında, gaz sensörü olarak ve fotoelektron aygıtlarda sıklıkla kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra nanolazer ve fotonik kristallerin tasarımında da tercih edilmektedirler. Nanopartikül boyutlarında kullanıldıklarında en önemli avantajları arasında geniş yüzey alanları ve yüksek katalitik aktiviteleri sayılabilir (Prasad ve Halder, 2015, 403-404; Bard ve ark., 2008, 440).

2.2.3. Demir (III) Oksit Nanopartiküller

Demir oksit nanopartikülleri hem endüstriyel çalışmalarda hem de çevre çalışmalarında önemli yer tutmaktadır. Aslında saf demir nanopartikülleri elektrot yüzeyinde çok kolay yükseltgendikleri için elektroanalitik sensör tasarımında tercih edilmezler. Ancak demir oksit nanopartikülleri özellikle nem sensörlerinin yapımında etkin şekilde kullanılmaktadırlar (Lawrence ve Liang, 2008, 450). Bu nanopartiküllerin manyetik nitelikleri onları aynı zamanda bilgisayarların bellek aygıtlarının yapımında ve biyoaktif bileşiklerin tayininde nanosensör olarak da kullanılmalarına imkan tanır (Bard ve ark., 2008, 440).

Demir oksit nanopartikülleri sol-jel, polipirol film veya sepyolit tozu formunda immobilize edilebilir. Her bir sensörün direnci ise nemliliğe göre değişir (Lawrence ve Liang, 2008, 442-443).

2.2.4. Titanyum Oksit Nanopartiküller

Titanyum sert fakat düşük yoğunluğa sahip hafif bir metaldir. Erime derecesi yüksek olup heksagonal kristal yapıya sahiptir. Aşınmaya dirençli oluşu bu metali uçak, kimya ve elektrokimya endüstrilerinde aranan bir madde haline getirmiştir. Uygun sıcaklıklarda deniz suyu veya diğer tuzların da bu maddeyi aşındıramaması tuzdan arındırma istasyonlarında bu maddeden imal edilen ısı tüplerinin kullanılmasını sağlamıştır. Bunun yanı sıra birçok farklı türde asidin aşındırmasına da dirençlidir (Devilliers ve Mahé, 2007, 2-5).

Titanyum oksit katalitik ve gaz algılayıcı bir malzeme olarak geniş bir kullanım alanına sahiptir. Geniş yüzey alanları ve yüksek reaktivlikleri nedeniyle titanyum oksitten imal edilen ince filmler elektrot malzemesi olarak kullanılmıştır. Nano gözenekli titanyum oksit filmler genellikle titanyum tabakaların hidroflorik asit içeren çözeltilerde anotlaştırılması ile elde edilir. Bu düşük maliyetli, kontrol edilebilen gözenek büyüklüğü sağlayan ve şekilsel bütünlüğe imkân tanıyan bir işlemdir (Gong ve ark., 2001).

Titanyum oksit güneş enerjisinin transferinde ve çevresel zehirlerin fotokatalizinde yoğun bir biçimde kullanılan bir malzemedir. Güçlü yükseltgenme niteliği, kimyasal olarak kolay tepkimeye girmemesi ve toksisitesinin olmayışı bu malzemeyi cazip kılan özellikleri arasındadır (Reddy ve ark., 2002). Bu özellikleriyle bu malzeme gaz sensörlerinin imalatında, atık sularda çeşitli kirleticilerin fotokatalitik parçalanmasında, karsinogenik ajanların giderilmesinde ve güneş pillerinde yoğun olarak kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra UV ışığını dağıtıcı etkisi nedeniyle kozmetik ürünlerde ve antibakteriyel niteliği sayesinde antibakteriyel filtrelerde de tercih edilen bir maddedir (Anandgaonker ve ark., 2014).

2.2.5. Altın Nanopartiküller

Altın nanopartiküller dünya üzerindeki en kararlı nanopartiküllerden biridir. Kimyasal dayanıklılığı ve yüzey oksidasyonuna direnci bu malzemeyi en önemli nanoteknolojik malzemelerden biri haline getirmiştir (Oliveira ve ark., 2015). Son yıllarda özellikle biyosensör tasarımı sıklıkla kullanılan bir malzeme olan altın nanopartiküller yüksek biyo-uyumlulukları ve kolay fonksiyonelize edilebilmeleri nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedirler. Özellikle üzerlerine enzim, kimyasallar veya DNA immobilize ettirilerek biyosensör, kimyasal sensör, genosensör ve immünosensör tasarımı önemli yerleri vardır. Yüksek etkinliğe sahip yüzey alanları ve düşük maliyetleri ile verimli elektrot malzemeleri olarak da kullanılırlar (Lawrence ve Liang, 2008, 440). Çok düşük miktarlarda altın nanopartikül bile elektrokimyasal sinyallerde büyük bir artışa yol açabilir. Karbon pasta elektrotların hazırlanmasında eklenecek altın nanopartiküller elektrot hassasiyetini artırır ve hidrojen peroksit, dopamin ve hidrokinin gibi maddelerin tayininde etkin bir biçimde kullanılabilir (Sadowski ve Maliszewska, 2011, 231-234). Bunun yanı sıra altın nanopartiküller arsenikle yoğun bir biçimde etkileşime girmesi sayesinde en önemli çevre kirleticilerinden biri olan arseniğin içme suyunda tayininde ve vücutta nitrit tayininde de tercih edilen elektrot malzemelerinden biridir (Lawrence ve Liang, 2008, 440).

Altın nanopartiküller elektrot yüzeyine farklı yöntemlerle tutturulurlar; bu yöntemler arasında, farklı fonksiyonel gruplar ve sol-gel ağlar içeren tek başına bir araya getirilmiş tek tabakalarla bağlama, tabaka tabaka bir araya getirme yoluyla bağlama, nanopartiküllerin elektrot yüzeyine elektrokimyasal ve Langmuir Blodgett yöntemleri ile doğrudan depozisyonu ve nanopartiküllerle diğer kompozit malzemeleri bir araya getirerek bağlama yöntemleri sayılabilir (Sivanesan ve John, 2009, 110).



Şekil 2.18. Altın kolloidlerin boyutlarına göre renkleri (https://www.tedpella.com/gold_html/goldsols.htm. Erişim tarihi: 21/10/2015).

2.2.6. Gümüş Nanopartiküller

Saf halinde, gümüş tüm metaller arasında en yüksek termal ve elektriksel iletkenliğe sahip olan metaldir. Havada ve suda oldukça kararlı bir yapısı vardır ve altına göre hem daha çok miktarda, hem daha ucuz bir şekilde, hem de çok farklı formlarda üretilebilir. Dahası yüzeyindeki katalitik aktivite seviyesi de çok yüksektir. Tüm bu nedenlerle elektroanalitik işlemlerde çok tercih edilen bir elektrot malzemesidir. Dahası elektrokimyasal sensör yapımında kullanılmasının yanı sıra gümüş referans elektrot olarak da kullanılır. En çok tercih edilen referans elektrotlardan biri gümüş/gümüş klorür elektrottur (Lawrence ve Liang, 2008, 442-443).

Gümüş nanopartiküllerin elektrot yüzeyine tutturulması için uygulanan yöntemlerin başında kolaylığı nedeniyle elektrokimyasal teknikler gelmektedir. Bu tekniklerde çözeltideki gümüş iyonları elektrot üzerinde elektrokimyasal olarak indirgenir ve böylece ya kolloidal ya da dağınık nanopartiküller oluştururlar (Şekil 2.19). İkinci bir yöntem ise kimyasal tekniklerle nanopartiküllerin elektrot yüzeyine bağlanmasıdır (Lawrence ve Liang, 2008, 442-443).



Şekil 2.19. Gümüş kolloidlerin boyutlarına göre renkleri (https://www.tedpella.com/gold_html/goldsols.htm. Erişim tarihi: 21/10/2015).

2.2.7. Elmas Nanopartiküller

Genellikle 2 ile 100 nm boyutlarında üretilen elmas nanopartiküller bir elmas karbon öz (sp^3) çevresinde yer alan amorf karbon kabuktan (sp^2) oluşmaktadırlar (Raty ve Galli, 2005, 15). Elmas nanopartiküller parlak ve düşük voltajlı (soğuk) katotlar ve ışık yayıcılar olarak kullanılabilirler. İstisnai sertlikleri, kırılmaya karşı dirençleri ve dayanıklılıkları yanında yumuşak yüzey yapıları onların minyatürize edilmiş mekanik sistemlerin ve aygıtların tasarımında da önemli hammaddeler olmalarını sağlamıştır (Raty ve Galli, 2005, 16).

Elmas nanopartiküller DNA, proteinler ve biyotinler gibi pek çok farklı biyomolekül ile bağlanabilirler. Yüksek basınç ve yüksek sıcaklık kullanılarak karbon nanotüplerden hazırlanan elmas nanopartiküller grafitten hazırlananlara göre daha fazla oksijen içeren fonksiyonel gruba sahiptir. Bu da onların biyolojik olarak daha fazla kullanım alanına sahip olmasını sağlar. Özellikle biyolojik görüntüleme çalışmalarında sıklıkla kullanılmaktadırlar (Whiteside ve ark, 2014, 558). Bunun yanı sıra biyoyumlu kompozit ve implantların geliştirilmesinde, hedeflenmiş ilaç etken maddelerinin taşınmasında, biyosensör tasarımında ve peptitlerin sentezinde kararlı katı destekler olarak da elmas nanopartiküllerden yararlanılır. Bu çerçevede elmas nanopartiküller saflaştırma veya ayırım için proteinlerin immobilizasyonunda, biyolojik maddelerin hücrelere girişlerini sağlayacak taşıyıcı araçlar olarak kullanılırlar (Holt, 2007).

Elmas nanopartiküller elektrokimyada elektrot malzemesi olarak da sıklıkla kullanılmaktadırlar. İlk olarak yüksek basınç ve sıcaklık altında elmas nanopartiküllerin bir disk oluşturacak şekilde bir araya getirilmeleriyle disk elektrotlar tasarlanmıştır. Ardından elmas nanopartiküllerin nasyon polimerleri ile pastası hazırlanarak elektrot yüzeyine tutturulması yöntemi geliştirilmiştir. Elmasın kendi başına yalıtkan bir malzeme oluşu onun farklı maddelerle katkılandırılarak iletken hale getirilmesini gerektirmiştir. Genellikle uygulanan yöntem etanol veya suda hazırlanan bir elmas nanopartikül çözeltisini elektrot yüzeyine kaplamaktır. Ardından çözücü buharlaştırılır ve böylece elektrot yüzeyinde ince bir elmas nanopartikül filmi kalması sağlanır. Elmas nanopartiküllerin elektrokimyasal etkileri incelendiğinde kullanılan elektrodun yüzeyinde meydana getirdikleri etkiler göz önüne alınır. Yükseltgenmiş elmas nanopartiküllerin hidrojene edilmiş nanopartiküllere göre daha fazla redoks aktivitesi gösterdiği gözlenmiştir (Holt, 2014, 131-134).

2.3. Validasyon

Farmasötik aktif bileşenlerin keşif ve imalatında analitik yöntem geliştirmek ve bu yöntemlerin doğruluğunu kanıtlamak son derece önemlidir; bu nedenle validasyon süreci özellikle keşfedilen ve üretilen ürünün kalitesini denetlemek için gerekli bir süreçtir. Validasyon herhangi bir analitik işlemin güvenilirliğini ortaya koymak için de kullanılır ve bir laboratuvarın analitik verilerinin güvenilir olduğunu anlayabilmek için o laboratuvarda kullanılan yöntemlerin validasyonu şarttır (Özkan, 2012, 294). En basit ifadeyle validasyon bir analitik sürecin önceden belirlenmiş niteliklerini ve kalite bileşenlerini sağlayan bir ürünü istikrarlı bir şekilde üretecek özel süreçlerin doğruluğunu sağlayan belgelendirilmiş kanıtları ortaya koymak olarak tanımlanabilir (Huber, 2007, 26). Bir başka tanımda ise validasyon bir işlem, süreç, aygıt, malzeme, aktivite veya sistemin beklenen sonuçlara ulaştığını kanıtlama faaliyeti olarak değerlendirilmektedir (Huber, 2007, 26).

Yöntem validasyonuna ilişkin pek çok farklı standart ve bu standartları içeren pek çok rehber bulunmaktadır. Bunlar arasında Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) tarafından yayımlanan ve analitik işlemler ve yöntem validasyonu ile biyoanalitik yöntem validasyonuna ilişkin sanayi rehberleri, “İnsanlar Tarafından Kullanılan İlaçların Kaydı Sürecinde Teknik Gerekliliklerin Uyumlu Hale Getirilmesi için Uluslararası Konferans (ICH)” tarafından hazırlanan “Analitik İşlemlerin Validasyonu” başlıklı rehber, Amerikan Farmakopesi’nin (USP) yayımladığı rehber, Uluslararası Farmasötik Mühendisliği Derneği’nin hazırladığı laboratuvar sistemlerinin validasyonuna dair rehber, Resmi Analitik Kimyacılar Derneği’nin yayımladığı el kitabı ve AB’nin yayımladığı “İyi Üretim Pratikleri: Validasyon ve Kalifikasyon” başlıklı rehber sayılabilir (Huber, 2007, 2).

Elektroanalitik yöntemler için validasyon aşağıdaki durumlarda gereklidir:

- Yeni bir elektroanalitik teknik geliştirildiğinde,
- Yeni geliştirilen bu tekniklerin rutin kullanımına geçilmeden önce,
- Tekniğin validasyonu yapıldıktan sonra kullanılan şartlardan biri veya birkaçı değiştirildiğinde,
- Kullanılan yöntem veya bu yöntemin parametreleri değiştirildiğinde ve bu değişiklikler elektroanalitik tekniğin ilk baştaki kapsamı dışında kaldığında,
- Kullanılan teknik başka bir laboratuvar tarafından kullanıldığında,
- Ölçümler farklı kişiler tarafından alındığında (Özkan, 2012, 295-296).

Validasyonu yapılan başlıca analitik işlemler ise tanımlama testleri, safsızlık içerikleri için yapılan kantitatif testler, safsızlıkların kontrolü için yapılan sınır testleri ve ilaç etken maddesinin veya ilaç üretiminde kullanılan diğer bileşenlerin numunelerinde bulunan aktif grupların kantitatif testleridir (ICH Rehberi, 1994, 1).

Validasyon süreci belirli bir sıra izleyen çeşitli aşamalardan oluşur; bu aşamalar aşağıda kısaca tanımlanmıştır.

2.3.1. Özgünlük

Özgünlük bir yöntemin aranan analiti yardımcı veya endojen maddeler gibi ortamda bulunması beklenen bütün bileşenlerin varlığında tayin edebilme yeteneği olarak tanımlanır. Bu parametre farmasötik aktif bileşiklerin kararlılığı ve kantitatif tayini için kullanılan yöntemlerin en kritik parametresidir ve genellikle ilk validasyon parametresi olarak dikkate alınır (Özkan, 2012, 301).

Özgünlük işleminde analit içermeyen bir numune ile belirli miktarda analit içeren bir numunede, analitin numunede bulunan diğer maddelerle etkileşip etkileşmediğinin kontrolü yapılır ve etkileşme olmadığından emin olunmaya çalışılır. Bununla beraber bu işlem aynı zamanda stres degradasyon çalışmalarıyla stabilite ölçümünde de kullanılır ve ısı, asitler, alkaliler, oksidasyon ve UV ışığı gibi dış etkilerin analitte bir bozunmaya yol açıp açmadığı anlaşılmaya çalışılır. Bozunmanın %10'un altında olması beklenir (Willets ve Wood, 2000, 264; Özkan, 2012, 302).

2.3.2. Seçicilik

Seçicilik dozaj formlarında ve biyolojik örneklerde görülen interferanstan etkilenmeyen karışım ve matrislerdeki belirli analitleri tayin etmek için kullanılan yöntemleri denetleyen bir parametre olup aranan analiti diğer maddelerden ayırma kapasitesini ölçer. Diğer bir deyişle, seçicilik kullanılan yöntemin numunedeki farklı maddeleri ayırıştırma yeteneğini belirler. Hemen hemen tüm analitik yöntemlerde uygulanan bu parametre analitin ayırıştırılmasının nominal şartlar altında interferanstan bağımsız olduğunu gösterir. Bir yöntem eğer elde edilen cevap diğer tüm cevaplardan ayrılabiliriyorsa seçicidir (Özkan, 2012, 302; Riley, 1996, 46).

Eğer içinde analit bulunmayan referans örnekler veya bir örnek matriks mevcutsa o zaman Student t ve F testleri uygulanabilir. Eğer matriksin bileşimi bilinmiyorsa sistematik matriks etkileri test edilir; bunun için de standart ekleme

eğrileri karşılaştırılabilir. t ve F testlerini hesaplamak için iki set halinde test örnekleri hazırlanır. Bunlardan birincisi matriks içerir, diğeri ise içermez; her bir setin, incelenen her bir konsantrasyon seviyesinde aynı analiti içermesi gerekir. Hesaplanan t ve F değerleri uygun teorik t ve F değerleri ile karşılaştırılır. Eğer hesaplanan değerler teorik değerlerin altında çıkarsa, matriksin analizi etkilemediği düşünülür; eğer hesaplanan değerler, teorik değerlerin üstünde çıkarsa matriksin sonuçlar üzerinde istatistiksel olarak önemli etkileri olduğu değerlendirilir (Özkan, 2012, 302).

2.3.3. Doğrusallık

Bir analitik işlemin doğrusallığı, bu işlemin belirli bir aralıkta bir numunedeki analitin miktarı veya derişimi ile doğru orantılı olarak değişen deney sonuçları alma kapasitesidir ve kantitatif tayin çalışmalarında gerekli bir parametredir. Doğrusallık analit derişimi veya içeriğinin bir fonksiyonu olarak ortaya konan sinyallerin grafiksel olarak gözlemlenmesiyle değerlendirilir. Eğer doğrusal bir ilişki varsa, deney sonuçları uygun istatistiksel yöntemlerle, örneğin en küçük kareler yöntemiyle regresyon çizgilerinin hesaplanmasıyla değerlendirilebilir. Eğer elektroanalitik cevabın derişime göre kalibrasyonunun grafiksel gösterimi doğrusal bir çizgi oluşturmaya yakınsa ve korelasyon katsayısı $r = 0,999$ ve üzerinde ise o zaman doğrusallıktan söz edilebilir. Bazı durumlarda ayarlama ve örnek derişimler arasında doğrusallığı sağlamak için deney verilerinin regresyon analizinden önce matematiksel olarak dönüştürülmesi gerekebilir. Regresyon çizgilerinden elde edilen veriler doğrusallık derecesinin matematiksel olarak tahmin edilebilmesi için yardımcı olabilir (McPolin, 2009, 27; Özkan, 2012, 303).

Doğrusallığın test edilebilmesi için aşağıdaki işlemlerin yapılması gerekmektedir (Özkan, 2012, 304):

- Altı veya daha fazla kalibrasyon standardı rastgele bir sıralama ile ölçülmelidir.

- Kalibrasyon standartları ilgili derişim aralığı üzerinde eşit bir şekilde yerleştirilmelidir.
- Aralık, önerilen elektroanalitik yöntemin uygunluğuna bağlı olarak, karşılaşılması muhtemel derişimin %0 – 150 veya %50 – 150’lik bir kısmını kapsamalıdır.
- Tüm kalibrasyon standartları her seviyede ve rastgele bir sıralamayla 2 ile 5 defa ölçülmelidir.
- Aygıt cevabının doğrusallığını ölçmek için saf maddeler kullanılmalıdır.

2.3.4. Duyarlılık

Duyarlılık çalışma analitinin derişimi değiştiğinde cevabın ne kadar değiştiğini gösteren bir parametredir; diğer bir deyişle duyarlılık analit derişimindeki değişikliğin yol ağtığı analitik sinyal farkının oranı olarak tanımlanabilir. Duyarlılık kalibrasyon çizgisinin eğimi olarak ifade edilebilir ve doğrusallık çalışmalarında ölçülerek doğrusallıktan sapmaların teşhisi için kullanılır. Duyarlılık şu denklemlle ifade edilir: $S = \Delta x / \Delta C$. Bu ifadede Δx cevaptaki değişimi, ΔC ise derişimdeki değişimi ifade eder (Özkan, 2012, 308).

Bir yöntemin duyarlılığı ne kadar yüksekse seçiciliği o kadar düşüktür. İyi bir analitik yöntemde duyarlılık orta seviyelerde tutulurken seçiciliğin yüksek seviyede olması beklenir. Özellikle eser maddelerin analizinde kullanılan yöntemlerin en duyarlı yöntemler olması beklenir (Aboul-Enein ve ark., 2000, 85).

2.3.5. Çalışma Aralığı

Elektroanalitik bir yöntemin çalışma aralığı bir numunedeki farmasötik aktif bileşenin en yüksek ve en düşük derişim değerleri arasındaki aralıktır ve bu aralıkta analitik işlemin uygun bir kesinlik, doğruluk ve doğrusallığa sahip olması beklenir. Her kantitatif yöntemde çalışma aralığı mutlaka belirlenmelidir. Her ne kadar yöntemin validasyonuna başlanmadan önce istenen çalışma aralığı bilinebilir olsa da, asıl çalışma aralığı validasyon çalışmaları boyunca elde edilen verilere göre belirlenir. Çalışma aralığı seçilen yönteme göre değişiklik gösterir. Genellikle çalışmalarda en iyi performansı veren çalışma aralığı hedeflenen seviyelerin %50'si ile %150'si arasındadır (Özkan, 2012, 307).

2.3.6. Teşhis Sınırı (TS)

Teşhis sınırı, sınır testlerinde kullanılan bir parametre olup bir numune içinde analitin teşhis edilebilen, ancak kabul edilebilir bir belirsizlikle miktar tayini yapılamayan en düşük derişimini ifade eder. Özellikle farmasötik aktif bileşenlerin eser madde analizinde ve ilaç örnekleri içindeki eser miktardaki safsızlıkların saptanmasında yaygın bir şekilde uygulanan bir parametredir. TS validasyonunun saptanması için enstrümantel veya enstrümantel olmayan çeşitli yöntemler mevcuttur. Bu yöntemler arasında görsel değerlendirme yöntemi, sinyal-gürültü oranı yöntemi ve cevabın standart sapması ve eğim hesaplaması yöntemi sayılabilir. İlk yöntemde TS değeri bilinen miktarda analit içeren farmasötik aktif bileşenlerin elektroanaliziyle ve bileşenin güvenilir olarak teşhis edilebildiği en düşük seviyenin saptanmasıyla belirlenir. İkinci yöntem genellikle kromatografik ve spektrometrik yöntemlerde sinyal-gürültü oranının ölçümdeki göreceli sapma üzerindeki etkisinin belirlenmesi için kullanılır. 3:1 ve 2:1 oranları kabul edilebilir oranlar olarak değerlendirilir. Üçüncü yöntemde ise TS değeri şu denklemle hesaplanır: $C_{TS} = 3 s/m$. Bu denklemde s standart sapmayı, m ise ilgili kalibrasyon çizgisinin eğimini ifade

eder. Bu denklem aynı zamanda eğri fonksiyonuna bağlı olarak TS ve duyarlılık arasındaki ilişkiyi de gösterir (Özkan, 2012, 309-310).

2.3.7. Tayin Alt Sınırı (TAS)

Tayin alt sınırı doğru bir şekilde tayin edilebilen cevabı veren en küçük analit derişimini ifade eder; diğer bir deyişle, bir örnek matriks içinde kabul edilebilir doğruluk ve kesinlik seviyeleriyle ölçülebilen en düşük derişim tayin alt sınırını oluşturur. Özellikle safsızlıkların belirlenmesine yönelik çalışmalarda kullanılan ve TS değerine göre çok daha faydalı bir parametre olan TAS her zaman TS'den daha büyüktür (Özkan, 2012, 312).

TS değerinin belirlenmesinde kullanılan yöntemler küçük farklılıklarla TAS değerinin belirlenmesinde de kullanılır. Görsel değerlendirme yönteminde tıpkı TS değerinin belirlenmesinde olduğu gibi, bilinen miktarda analit içeren farmasötik aktif bileşenlerin elektroanalizi ve bileşenin miktarının güvenilir ve kesin olarak tayin edilebildiği en düşük seviyenin saptanmasıyla TAS değeri belirlenmiş olur. Sinyal-gürültü oranı yöntemi kullanıldığında genellikle 10:1 oranı kullanılır. Cevabın standart sapması ve eğim hesaplaması yönteminde ise formül C_{TAS} : 10 s/m olarak ifade edilir (Özkan, 2012, 313).

2.3.8. Doğruluk

Doğruluk, analiz sonucunda elde edilen değer gerçeğe yakınlığı olarak tanımlanabilir; bir diğer tanımda da doğruluk analiz sonucunda elde edilen değer referans değer olarak tanımlanmış değere yakınlığı olarak ifade edilir (Swartz ve Krull, 2012, 63). Bu parametre validasyonu en zor olan parametredir. Pratikte doğruluk ve kesinlik arasında çok yakın bir ilişki vardır; doğruluk kesinliğe bağlıdır.

Bir yöntem kesin olmadığı halde doğru olabilir; bu ancak bir tesadüftür. Ölçümler ne kadar doğru olursa, sonuçlar da o kadar doğru ve kesin olur (Özkan, 2012, 315).

Doğruluk geri kazanım çalışmaları ile belirlenir ve geri kazanım sonuçları %100'e ne kadar yakınsa yöntemin o kadar doğru olduğu düşünülür. Doğruluğun tespit edilebilmesi için aşağıda belirtilen dört yöntemden biri veya birkaçı kullanılır (Özkan, 2012, 315-319):

- *Referans standart ile karşılaştırma*: Bir elektroanalitik yöntemi en ideal şekilde doğrulayabilmek için çalışılan bileşiğin bileşimiyle aynı bileşime sahip bir referans malzemesi analiz edilir. Eğer analit daha önce çalışıldıysa, dış kaynaklardan tespit edilmiş bir standart elde edilebilir. Ancak yeni sentezlenen maddelerde standart her zaman mevcut olmayabilir. Böyle durumlarda ilgili maddenin mümkün olan en saf halinin nitelikleri referans olarak alınabilir. Doğruluğun belirlenmesi için bu yöntem kullanılacaksa, önerilen yöntemle üç farklı derişim seviyesinde (tayin alt sınırında veya yakın konsantrasyonda alçak seviye, çalışma aralığının ortasında yer alan bir konsantrasyonda orta seviye ve çalışma aralığının üst sınırında veya yakın konsantrasyonda yüksek seviye) en az dokuz ölçüm alınır. Elde edilen sonuçlar yüzde geri kazanım sonuçlarına dönüştürülerek doğruluk değeri elde edilir.
- *Kör matriks ortamında bileşiğin geri kazanımı*: Bu yöntemde analizi yapılacak madde boş matrikse değişik derişimlerde eklenir ve olası etkileşimler ve aktif olmayan içeriklerle aktif bileşiğin arasındaki potansiyel etkiler incelenir. Bu yöntemde doğrusal olarak artan oranlarda (%50, 75, 100, 125 ve 150) madde ilavesi yapılır ve her seviyede en az 3 ölçüm alınır. Sonuçlar yüzde geri kazanım olarak ifade edilir ve yüzde bağıl standart sapma ve yüzde bağıl hata ile beraber verilir.

- *Bileşiğin standart eklenmesi:* Bu yöntem bir boş matriks olmadığı durumlarda kullanılır. Analizi yapılacak maddenin bilinen ve değişik miktarları matriks içerisinde yer alan ve miktarı bilinmeyen veya daha önce tayin edilmiş aynı maddenin üzerine ilave edilir. Asıl numunedeki etken madde derişimi deney verilerinden matematiksel olarak hesaplanır. Genellikle %25, 50, 100 oranında madde ilavesi yapılır ve maddenin ilave edildiği ve edilmediği bütün numuneler en az 3 defa analiz edilir. Sonuçlar yüzde geri kazanım olarak ifade edilir ve yüzde bağıl standart sapma ve yüzde bağıl hata ile beraber verilir.
- *Başka bir referans yöntemi kullanarak sonuçların kıyaslanması:* Bu yöntemde önerilen yöntem ile 3 farklı derişimde, üçer ölçüm alınır ve bu değerler yüzde geri kazanım değerlerine çevrildikten sonra sonuçların tümü bir araya getirilerek referans kabul edilen başka bir yöntemle elde edilen sonuçlar ile istatistiksel olarak karşılaştırılır. Bunun için Student t ve F testleri kullanılır. t testi ile iki yöntemle elde edilen sonuçların ortalamaları arasındaki farklar, F testi ile de standart sapmalar arasındaki farklar mukayese edilir. Hesapla bulunan t ve F değerleri çizelgelerde verilen teorik t ve F değerleri ile kıyaslanır. Hesapla bulunan değerler çizelgede yer alan değerlerden küçük ise geliştirilen yöntemin en az referans olarak kabul edilen yöntem kadar hassas olduğu düşünülür. Sonuçlar yüzde geri kazanım olarak ifade edilir ve yüzde bağıl standart sapma ve yüzde bağıl hata ile beraber verilir.

2.3.9. Kesinlik

Kesinlik rastgele ve orta seviyedeki hataların sıklığını veren son derece önemli bir analitik niteliktir ve bir numuneye aynı yöntem birden çok sayıda uygulandığında analitin tayini için elde edilen sonuçların birbirine yakınlığı şeklinde tanımlanabilir. Kesinlik belirlenen değer çevresinde dağılan rastgele hataları ölçer ve genellikle tekrar eden analizlerin standart veya bağıl standart sapması şeklinde ifade edilir

(Özkan, 2012, 320). Kesinlik üç seviyede incelenir (Özkan, 2012, 320-322; Peters ve Maurer, 2002, 4):

- *Tekrar edilebilirlik*: Kısa sürelerde aynı numune veya çözeltiler kullanılarak aynı şartlar altında elde edilen kesinlik parametresidir ve asgari kesinlik derecesini belirler. Örneğin hazırlanma sürecindeki (tartılması, seyreltilmesi, ekstraksiyonu, homojenleştirilmesi ve filtrelenmesi) kısa vadeli değişikliklerden kaynaklanan farklar sonuçları etkileyebilir. Bu nedenle tüm elektroanalitik işlemi en az altı defa tekrarlamak gerekir. Tekrar edilebilirlik kriteri gün içi kesinlik olarak da adlandırılır ve genellikle elde edilen değerlerin bağıl standart sapmalarının %1'den küçük veya ona eşit olması ile belirlenir; ancak safsızlık veya eser madde analizlerinde bu oran %5'e kadar kabul edilebilir seviyededir.
- *Orta kesinlik*: Bu seviye laboratuvar içi deneysel farklılıkları belirtir; bu farklılıkların içinde hazırlanan stok çözeltilerin, deney günlerinin, deneyi yapan analizcilerin ve deneyin yapıldığı cihazların farklılığı sayılabilir. Aynı yöntem aynı laboratuvar da farklı zamanlarda uygulandığında elde edilen sonuçların birbirine yakınlığı orta kesinliği ifade eder. Bu değer çalışmalar arası, deneyler arası veya günler arası kesinlik olarak da tanımlanır. Orta kesinlik kriteri elde edilen değerlerin bağıl standart sapmalarının %2'den küçük veya ona eşit olması ile belirlenir; ancak safsızlık veya eser madde analizlerinde bu oran %5'e kadar kabul edilebilir seviyededir.
- *Tekrar elde edilebilirlik*: Bu kriter laboratuvarlar arası değişikliklerin ölçümüdür ve aynı deneyi yapan farklı laboratuvarların uygulamalarının sonuçlarındaki deneysel farklılıkları ifade eder. Geliştirilecek yöntem eğer farklı laboratuvarlarda da kullanılacaksa tekrar elde edilebilirliğin dikkate alınması gerekir. Tekrar elde edilebilirlik kriteri ölçülen değerlerin bağıl standart sapmalarının %2'den küçük veya ona eşit olması ile belirlenir; ancak safsızlık veya eser madde analizlerinde bu oran %10'a kadar kabul edilebilir seviyededir.

2.3.10. Sağlamlık

Bir elektroanalitik işlemin sağlamlığı deney sonunda elde edilen değerlerin elektroanalitik şartlardaki küçük değişiklikler karşısında etkilenmeden kalabilme kapasitesi olarak tanımlanabilir (ICH Rehberi, 1996, 13). Sağlamlık normal kullanım süresince yöntemin güvenilirliğinin bir göstergesidir ve farklı laboratuvarlarda farklı şartlar altında tekrar edilebilir sonuçlar alınması yöntemin sağlamlığını gösterir. Değişebilen şartlar arasında organik çözücü yüzdesi, sıcaklık, pH, iyonik güç vb. etmenler sayılabilir. Yöntemin güçlülüğü aynı zamanda hangi parametrelerin seçilebileceği konusunda da fikir verebilmektedir. Örneğin eğer en iyi pik şekli ve akım değerleri hem pH 3,0 fosfat tamponunda hem de pH 3,5 asetat tamponunda elde edilebiliyor, ancak pik potansiyelindeki veya akımdaki küçük bir değişiklik pH 3,0 fosfat tamponunda farklı sonuçlara yol açarken pH 3,5 asetat tamponunda herhangi bir değişikliğe yol açmıyorsa, yöntemin sağlamlığının validasyonu için pH 3,5 asetat tamponunun seçilmesi uygun olacaktır (Özkan, 2012, 323-324).

2.3.11. Tutarlılık

Tutarlılık, kullanılan yöntemin gerçek pratik koşullar altında tekrar edilebilirliğinin saptanmasıdır ve tekrar edilebilirlik ve tekrar elde edilebilirlik gibi değerlerle de yakından alakalıdır (Heyden ve Massart, 79-80). Bu koşullar arasında çalışmanın aynı laboratuvarında farklı analizciler tarafından, aynı laboratuvarında farklı cihazlar tarafından, farklı laboratuvarında aynı analizciler tarafından gerçekleştirilmesi, reaktif ve çözücülerini markalarının değiştirilmesi veya aynı marka ve modelde aygıt bileşenlerinin yenilerinin eskilerinin yerine kullanılması gibi değişiklikler sayılabilir. Özellikle yöntemin farklı bir laboratuvarında denendiği durumlarda bu parametre önemlidir ve elde edilen sonuçlar bağıl standart sapma değeri ile ifade edilir (Özkan, 2012, 325).

2.3.12. Stabilité

Bir analitik yöntem kullanılan numune ve reajanların eskimesini de hesaba katmak zorundadır ve stabilité bu maddelerin zamanla miktarlarının azalıp azalmadığının veya bozunma meydana gelip gelmediğinin belirlenmesini sağlar. Bir validasyon yöntemi olarak stabilité bozunma ürünlerinin tayininde ve test tarihlerinin yenilenmesinde son derece önemlidir. Stabilité yalnızca zaman ile belirlenmez; çalışma sıcaklığı aralığı da son derece önemli bir parametredir (Özkan, 2012, 326).

- *Dondurma-çözme stabilitesi:* Bu yolla yapılan stabilité çalışmalarında üç dondurma ve çözme döngüsü kullanılır. Düşük ve yüksek derişimlerde en az üç çözelti istenen sıcaklıkta 24 saat süreyle dondurulur, sonra oda sıcaklığında kendiliğinden çözülmesi beklenir. Tamamen çözüldükten sonra numuneler aynı şartlarda 12–24 saat süreyle yeniden dondurulur ve sonra oda sıcaklığında çözüldürülür. Aynı işlem üçüncü kez gerçekleştirildikten sonra tayin işlemi yapılır (Özkan, 2012, 331; Selinger, 1996, 272).
- *Kısa süreli stabilité:* Bu yöntemde düşük, orta ve yüksek derişimlerdeki numuneler oda sıcaklığında çözülür ve bu sıcaklıkta 4–24 saat aralığında tutulur ve sonrasında analiz edilir ve sonuçlar taze hazırlanmış stok çözelti ile karşılaştırılarak stabilité tayin edilmiş olur (Özkan, 2012, 330; Swartz ve Krull, 2012, 148).
- *Uzun süreli stabilité:* Bu yöntem bir farmasötik aktif bileşenin uzun süre sonra kullanıldığında bozulma sürecine girip girmediğini ve çalışma matriksinde kararlı olup olmadığını test etmek için kullanılır. Yöntem validasyonu süreci ile başlar ve 3 aya kadar analitin kararlılığını ölçmeye çalışır. Bu çerçevede düşük, orta ve yüksek derişimlerdeki numuneler aynı koşullar altında uzun süre saklanır ve sonra tayinleri yapılır. Elde edilen sonuçlar taze hazırlanmış stok çözelti veya

ilk toplandığı andaki sonuçlar ile karşılaştırılarak stabilite tayin edilmiş olur (Özkan, 2012, 330; Swartz ve Krull, 2012, 148).

- *Zorlanmış bozunma (stres şartları) çalışmaları:* Bu yöntem numuneye uygulanan bazı şartların numune üzerindeki etkilerini incelemeyi amaçlar. Bu şartlardan birincisi sıcaklıktır ve her 10°C'lik sıcaklık artışının etkileri ölçülür. İkincisi nemliliktir ve %75'ten fazla veya ona eşit bir nemlilik oranından analitin etkilenip etkilenmediği anlaşılmaya çalışılır. Üçüncü bir şart hidrolizdir; analit 8 saat süreyle ayrı ayrı 0,1 N HCl ve 0,1 N NaOH çözeltilerinde bekletilir ve bozunma ürünlerinin ortaya çıkıp çıkmadığı incelenir. Dördüncüsü %3–30 oranında H₂O₂ kullanılarak oksidasyon ölçümü yapılır. Son olarak analit UV, floresan ve/veya beyaz ışığa maruz bırakılarak fotolize uğrayıp uğramadığı saptanır (Özkan, 2012, 329; Aubrey ve ark., 2009, 140).

2.4. Deneylerde Kullanılan Araç ve Gereçler

- a) BAS 100 W, AUTOLAB 302 (Eco Chemie, Hollanda) ve AUTOLAB PGSTAT100N (Eco Chemie, Hollanda) elektrokimyasal analizör
- b) Tek bölmeli voltametrik deney hücresi
- c) Elektrotlar
 - Çalışma elektrodu: Camsı karbon elektrot (BAS, MF-2012), bor ile katkılanmış elmas elektrot (Windsor Scientific, England), edge plane pirolitik grafit elektrot (BAS), karbon pasta elektrot ve modifiye elektrotlar
 - Yardımcı elektrot: Platin tel elektrot (BASi MF 1032)
 - Karşılaştırma elektrodu: Ag/AgCl (3 M NaCl) (BASi MF 2052)
- d) Manyetik karıştırıcı – ısıtıcılı: Ikamag RH (Jange and Kungel IKA-Labor Technic)
- e) Hassas terazi: Labor Alliance ve Shimadzu Libror AEG –220
- f) UV-Vis spektrometresi: Shimadzu UV 1601
- g) Taramalı elektron mikroskobu: Zeiss Evo® 40

- h) pH metre: Model 526 (WTW, Austria) ve kombine elektrot (cam elektrot-referans elektrot)
- i) Santrifüj
- j) Ultrasonik banyo
- k) Farklı hacimlerde balonjoje, kapaklı, hacmi belirli deney tüpleri, cam ve porselen havan, beherler, otomatik ve mikro pipetler, ön işlem için kullanılan BAS marka kahverengi yumuşak yüzeyli parlatma pedleri

2.4.1. Deneylerde Kullanılan Kimyasal Maddeler

Yapılan deneylerde kullanılan kimyasal maddelerden ileri gelebilecek safsızlıkların deney sonuçlarına yansımaması için kromatografik ve/veya analitik saflıkta kimyasal maddeler kullanılmıştır.

Çizelge 2.1. Kullanılan standart maddeler ve dozaj formları.

Standart madde	Firma	Müstahzar	Farmasötik dozaj formu	İçerdiği etken madde miktarı
Ropinirol	GlaxoSmithKline	Requip®	Tablet	5 mg/tablet
Pramipeksol	Deva İlaç	Ramipex®	Tablet	1 mg/tablet
Piribedil	Servier	Trivastal Retard®	Tablet	50 mg/tablet

Çizelge 2.2. Çözeltilerin hazırlanmasında kullanılan kimyasal maddeler.

Kimyasal madde	Firma
Sülfürik Asit	Merck
Sodyum Hidroksit	Merck
Metanol	Merck
Borik Asit	Pancreac
Fosforik Asit	Sigma-Aldrich
Glasiyel Asetik Asit	Sigma-Aldrich
Sodyum dihidrojen fosfat	Riedel-de Haen
Alüminyum Oksit	Sigma-Aldrich
Grafit	Sigma-Aldrich
Mineral yağ	Sigma-Aldrich
Karbon nanotüp	DropSens

Çizelge 2.2. Devam. Çözeltilerin hazırlanmasında kullanılan kimyasal maddeler

Kimyasal madde	Firma
Dimetilformamid (DMF)	Merck
Elmas nanopartikül (<10 nm)	Aldrich
Fe ₂ O ₃ nanopartikül (<50 nm)	Aldrich
ZnO nanopartikül (<50 nm)	Aldrich
Ag nanopartikül (10 nm; 0,1 mM suda)	Nanocs
Au nanopartikül (10 nm; %0,01)	Nanocs

2.4.2. Voltametrik Analizlerde Kullanılacak Çözeltilerin Hazırlanması

2.4.2.1. Destek Elektrolitlerinin Hazırlanışları

Deneyisel çalışmalarda destek elektroliti olarak, analizi yapılacak maddeleri kolayca çözeabilen, çalışılabilir pH aralığı sağlayan ve oldukça düşük akım veren çözeltiler seçilmiştir.

Çalışmalarda destek elektroliti olarak 0,1 M H₂SO₄ ve 0,5 M H₂SO₄ ve farklı içeriklerde asidik ve bazik tampon çözeltileri (fosfat, asetat, borat ve Britton-Robinson tamponları) hazırlanmıştır.

Asetat tamponunun hazırlanışı: Asetat tamponu hazırlamak için glasiyel asetik asit distile suda çözülerek 1 M stok çözelti hazırlanmış ve 5 M NaOH ile pH 3,7 – 5,7 aralığında üç farklı pH değerine ayarlanmıştır.

Fosfat tamponunun hazırlanışı: Fosfat tamponu hazırlamak için 0,2 M H₃PO₄ ve NaH₂PO₄.2H₂O çözeltileri ayrı ayrı hazırlanmıştır. H₃PO₄ stoğundan 5 M NaOH ile pH 2,0 ve 3,0; NaH₂PO₄.2H₂O stoğundan 5 M NaOH ile pH 6,0 – 8,0 aralığında çözeltiler hazırlanmıştır.

Borat tamponunun hazırlanışı: Borat tamponu hazırlamak için uygun miktarda borik asit tartılarak distile suda çözülmüştür ve bu stoktan hareketle 5 M NaOH kullanılarak pH 9,0 – 10,0 aralığında çözeltiler hazırlanmıştır.

Britton-Robinson tamponunun hazırlanışı: Britton – Robinson (BR) tamponu hazırlamak için 2,47 g borik asit, 2,7 mL derişik fosforik asit ve 2,3 mL glasiyel asetik asit içeren 1000 mL çözelti distile su kullanılarak hazırlanmıştır ve 5 M NaOH çözeltisi ile istenen pH değerlerine (2,0 – 12,0) ayarlanmıştır.

2.4.2.2. Standart Maddelerin Stok Çözeltilerinin Hazırlanması

Ropinirol ve pramipeksol suda çözünen etken maddelerdir. Sırasıyla $3,36 \times 10^{-3}$ M ve $3,30 \times 10^{-3}$ M derişimde stok çözeltileri 10 mg etken madde hassas şekilde tartılıp distile suda çözümlenerek 10 mL'ye balon jodede tamamlanmıştır. 1×10^{-3} M derişimde çözeltileri ise ropinirol için 7,4 mg, pramipeksol için 7,5 mg hassas olarak tartılıp balon jodede distile suda çözümlenerek ve distile su ile 25 mL'ye tamamlanarak hazırlanmıştır.

Piribedil metanolde çözünmektedir. Piribedil için $3,35 \times 10^{-3}$ M stok çözelti 25 mg hassas şekilde tartılıp, metanol ile çözümlenerek ve toplam hacim 25 mL olacak şekilde hazırlanmıştır.

Farklı derişimlerde standart maddeler hazırlanan stok çözeltilerden destek elektrolitleri ile seyreltme yapılarak elde edilmiştir. Metanolde hazırlanan standart maddeler seyreltilirken metanol oranı %20 olacak şekilde sabit tutulmuştur.

2.4.2.3. Tablet Çözeltilerinin Hazırlanması

Ropinirol içeren tablet çözeltisi hazırlanışı: 10 adet Requip® tablet hassas olarak tartılmış (1,5259 g) ve havanda toz haline getirilmiştir. Bu tozdan 1×10^{-3} M ve $3,36 \times 10^{-3}$ M ropinirol'e eşdeğer miktarda tam tartılmış ve uygun tampon çözelti içinde çözülerek balon jodede 25 mL'ye tamamlanmış ve ultrasonik banyoda 15 dakika karıştırılmıştır.

Pramipeksol içeren tablet çözeltisi hazırlanışı: 10 adet Ramipex® tablet hassas olarak tartılmış (2,1249 g) ve bir havanda toz haline getirilmiştir. Bu tozdan 1×10^{-3} M ve $3,30 \times 10^{-3}$ M pramipeksol'e eşdeğer miktarda tam tartılmış ve balon jodede uygun tampon çözelti ile çözülüp balon jodede 25 mL'ye tamamlanıp ve ultrasonik banyoda 15 dakika karıştırılmıştır.

Piribedil içeren tablet çözeltisi hazırlanışı: 10 adet Trivastal Retard® tablet hassas olarak tartılmış (3,0966 g) ve bir havanda toz haline getirilmiştir. Bu tozdan $3,35 \times 10^{-3}$ M piribedil'e eşdeğer miktarda tartılmış ve balon jodede metanol içerisinde çözülüp metanol ile 25 mL'ye tamamlanmış, ultrasonik banyoda 15 dakika karıştırılarak çözünme işlemi tamamlanmıştır.

Tablet çözeltileri hazırlandıktan sonra, bütün maddeler için uygulanan işlem üstteki berrak çözeltiden uygun miktarda alıp, destek elektroliti ile gerekli hacme tamamlamaktır. Hazırlanan çözeltilerin standart çözeltilerle aynı koşullarda voltamogramları alınmıştır.

2.4.2.4. Geri Kazanım Çalışmaları için Çözeltilerin Hazırlanışı

Tablet içerisindeki katkı maddelerinin girişim yapıp yapmadığını anlamak amacıyla bütün etken maddelerin tabletlerinden geri kazanım çalışmaları yapılmıştır. Bu amaçla tablet stoğunun bilinen miktarı ve belirli miktarda o tablet içinde bulunan saf madde karışımı destek elektroliti ile seyreltilip, metanolde çözünenler için metanol oranı %20’de sabit tutulacak şekilde, tabletlere uygulanan işlemler aynen bu çözeltilere de uygulanmış ve voltamogramları kaydedilmiştir. Bu verilerden tabletlerde bulunan etken madde miktarı çıkartılarak, tartılan saf madde miktarının ne kadarının tayin edilebildiği yani ne kadarının geri kazanılabildiği hesaplanmıştır.

2.4.2.5. Karbon nanotüp Süspansiyonunun Hazırlanışı

0,5 mg karbon nanotüp hassas olarak tartılıp 1 mL DMF ilave edilip ultrasonik karıştırıcıda 2 saat karıştırılmıştır.

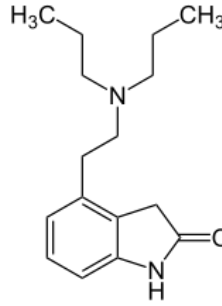
2.4.2.6. Karbon Pasta Elektrot Hazırlanışı

Hazırlanacak pastanın toplam ağırlığının %55, 60, 65, 70 ve 75 oranlarında grafit tartılıp üzerine %45, 40, 35, 30 ve 25 oranında mineral yağ ilave edilerek 20 dakika karıştırılmıştır. Pastanın içine katılacak nanopartiküllerin miktarı pastanın toplam ağırlığı üzerinden hesaplanıp tartılmıştır. Nanopartikül ile grafit homojen bir şekilde karıştırıldıktan sonra mineral yağ ile karıştırılarak homojen olması sağlanmıştır.

3. BULGULAR

3.1. Ropinirol'ün Camsı Karbon Elektrotta Yapılan Voltametrik Çalışmaları

Ropinirol'ün (Şekil 3.1) camsı karbon elektrot ile voltametrik incelemesi, dönüşümlü voltametri (DV), diferansiyel puls voltametrisi (DPV) ve kare dalga voltametrisi (KDV) kullanılarak yapılmıştır.



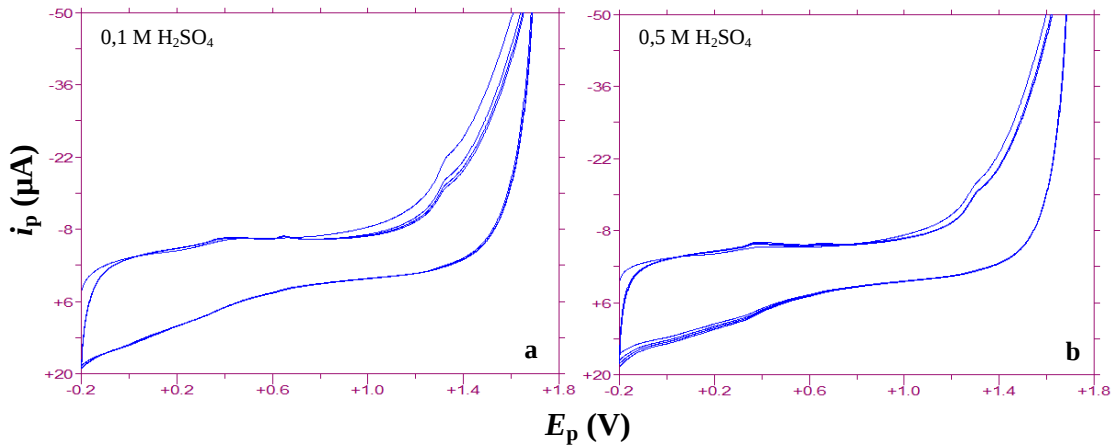
Şekil 3.1. Ropinirol'ün kimyasal yapısı (<https://en.wikipedia.org/wiki/Ropinirole>. Erişim tarihi: 21/10/2015).

3.1.1. Ropinirol'ün Camsı Karbon Elektrot ile Yapılan Dönüşümlü Voltametri Çalışmaları

DV tekniği pH taraması ve hız taraması çalışmalarında kullanılmıştır. pH çalışması 4×10^{-5} M ropinirol için pH 2,0 – 12,0 BR, pH 2,0 – 8,0 fosfat ve pH 3,7 – 5,7 asetat tamponları, 0,1 M ve 0,5 M H_2SO_4 kullanılarak yapılmıştır. Hız taraması çalışmaları 8×10^{-5} M ropinirol için 0,1 M H_2SO_4 ve pH 7,0 BR tampon çözeltileri içerisinde yapılmıştır. Tüm pH değerlerinde elde edilen voltamogramların geri dönüşümsüz olduğu görülmüştür.

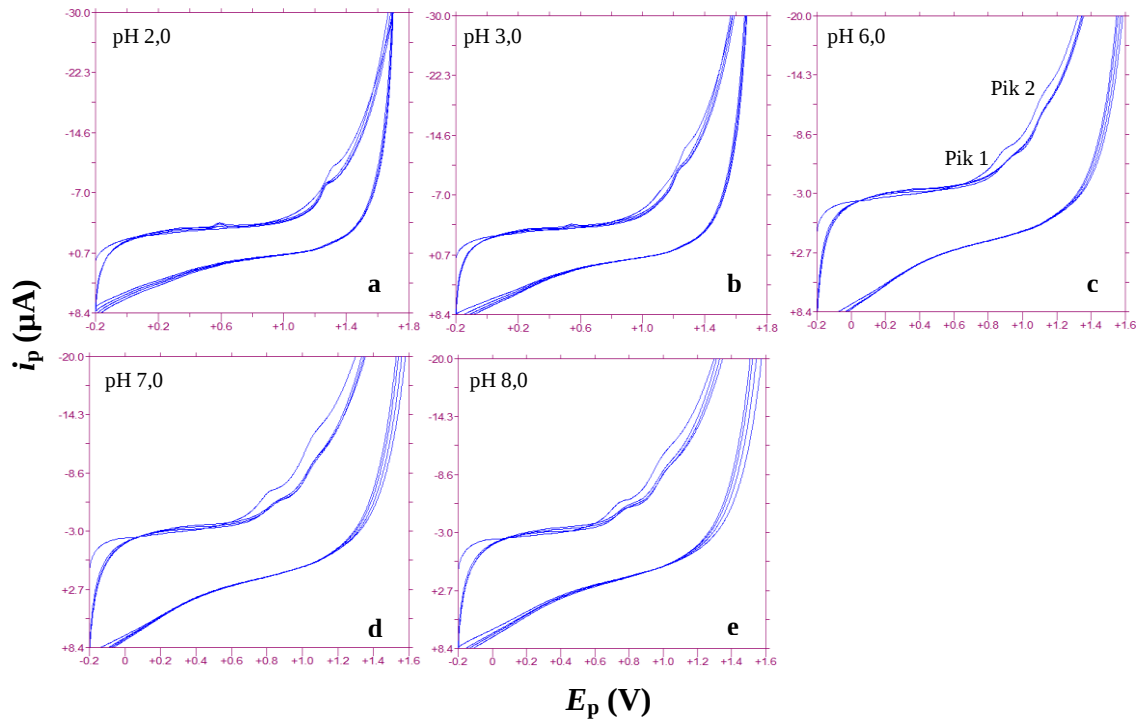
4×10^{-5} M derişimde ropinirol'ün 0,5 M ve 0,1 M H_2SO_4 içerisinde elde edilen dönüşümlü voltamogramları Şekil 3.2'de görülmektedir. Elde edilen

voltamogramlarda 0,5 M H₂SO₄ içerisinde +1298 mV dolaylarında pik gözlenmiştir. 0,1 M H₂SO₄ içerisinde bu pik +1326 mV'ta gözlenmiştir. Elde edilen voltamogramlarda ikinci ve daha sonraki dönüşlerde pik akımının azaldığı gözlenmiştir. İkinci dönüşte ayrıca her iki ortamda da yaklaşık +650 mV civarında yeni beliren anodik bir pik daha oluşmuştur.



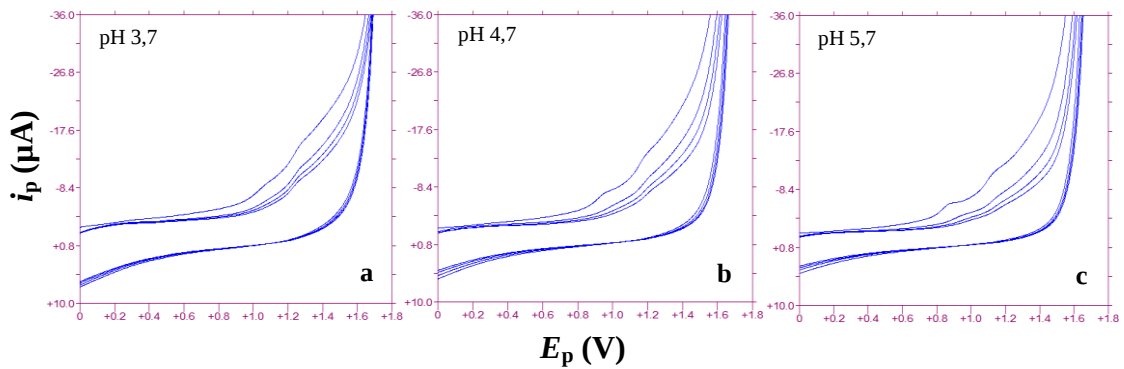
Şekil 3.2. 4×10^{-5} M ropinirol'ün 0,1 M (a) ve 0,5 M (b) H₂SO₄ içerisinde elde edilen dönüşümlü voltamogramları. Tarama hızı: 100 mV s⁻¹.

4×10^{-5} M derişimde ropinirol'ün pH 2,0 – 8,0 aralığındaki fosfat tamponları içerisinde elde edilen dönüşümlü voltamogramları Şekil 3.3'te görülmektedir. Elde edilen voltamogramlar incelendiğinde pH 2,0'da +1304 mV dolaylarında pik gözlenmiştir ve bu pik ikinci dönüşte +1263 mV değerine kaymıştır, ayrıca bu pH'da ikinci dönüşte +590 mV civarında bir pik gözlenmiştir. pH 3,0'te bu pik +1268 mV'a kaymıştır, ikinci dönüşte bu pik +1228 mV değerine kaymış ve +540 mV civarında bir pik gözlenmiştir. pH 6,0'da +892 mV ve +1110 mV'da olmak üzere iki dalga gözlenmiştir. Bu dalgalar pH 7,0 ve pH 8,0'da sırasıyla +854 mV ve +1054 mV ile +742 mV ve +992 mV değerlerine kaymıştır. pH 3,0'dan itibaren gözlenen piklerden negatif potansiyeldeki pik 1, pozitif potansiyeldeki pik 2 olarak adlandırılmıştır. pH 3,0'dan önceki pH değerlerinde gözlenen pik, pik 2'ye aittir.



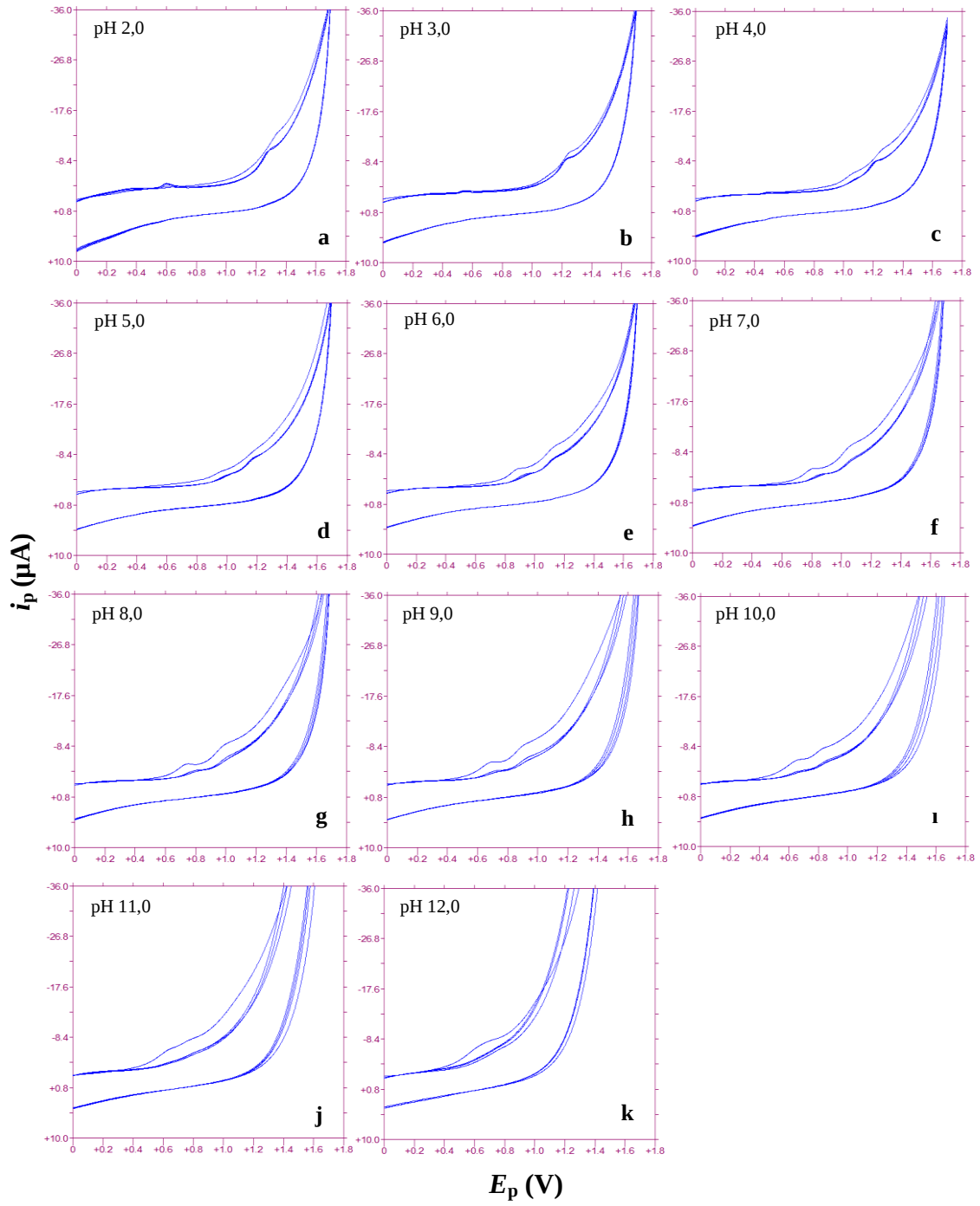
Şekil 3.3. 4×10^{-5} M ropinirol'ün pH 2,0 (a), 3,0 (b), 6,0 (c), 7,0 (d) ve 8,0 (e) fosfat tamponları içerisinde elde edilen dönüşümlü voltamogramları. Tarama hızı: 100 mV s^{-1} .

4×10^{-5} M derişimde ropinirol'ün pH 3,7 – 5,7 aralığındaki asetat tamponları içerisinde elde edilen dönüşümlü voltamogramları Şekil 3.4'te görülmektedir. Elde edilen voltamogramlardan pH 3,7'de +1070 mV ve +720 mV'da iki dalga gözlenmiştir. pH 4,7 ve pH 5,7'de her iki dalganın daha az pozitif potansiyel değerlerine kaydığı gözlenmiştir.



Şekil 3.4. 4×10^{-5} M ropinirol'ün pH 3,7 (a), 4,7 (b) ve 5,7 (c) asetat tamponları içerisinde elde edilen dönüşümlü voltamogramları. Tarama hızı: 100 mV s^{-1} .

4×10^{-5} M derişimde ropinirol'ün pH 2,0 – 12,0 aralığındaki BR tamponları içerisinde elde edilen dönüşümlü voltamogramları Şekil 3.5'te görölmektedir. Voltamogramlar incelendiğinde pH 2,0'da +1334 mV dolaylarında gözlenen pik ikinci ve sonraki dönüşlerde daha büyük gözlenmiş ve negatif potansiyele kaymıştır. İkinci ve sonraki dönüşlerde yaklaşık +600 mV civarında pik oluşmuştur. pH 3,0'da ana pik +1246 mV'a, ikinci dönüşte oluşan pik +550 mV'a kaymıştır. pH 4,0'da elde edilen voltamogram incelendiğinde bu pik +1256 mV gözlenmekle beraber +1056 mV'da bir dalga gözlenmiştir; ikinci dönüşte oluşan pik ise 500 mV'a kaymıştır. Ropinirol'e ait bu pik ve dalga pH 5,0'da iki dalga halini almış ve ikisi de daha az pozitif potansiyele kaymıştır. pH 10,0'a kadar birbirlerinden ayrı gözlenen bu pikler pH 11,0'da birleşmeye başlamış ve pH 12,0'da tek bir pik halini almıştır.

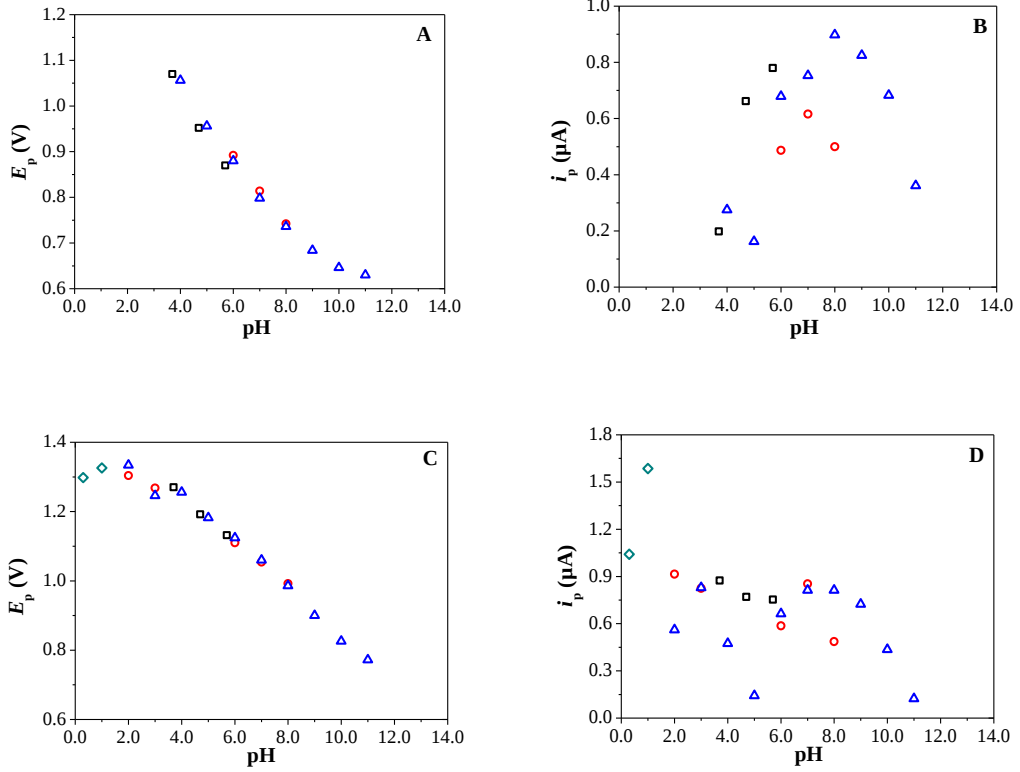


Şekil 3.5. 4×10^{-5} M ropinirol'ün pH 2,0 (a), 3,0 (b), 4,0 (c), 5,0 (d), 6,0 (e), 7,0 (f), 8,0 (g), 9,0 (h), 10,0 (i), 11,0 (j) ve 12,0 (k) BR tamponları içerisinde elde edilen dönüşümlü voltamogramları. Tarama hızı: 100 mV s^{-1} .

Dönüşümlü voltametri ile yapılan pH taraması sonucunda pH değeri arttıkça ropinirol'e ait iki anodik pikin de daha az pozitif potansiyellere kaydığı görülmüştür (Şekil 3.6). Pik 1 ve pik 2 için $E_p - \text{pH}$ doğrularının denklemleri aşağıdaki gibidir:

$$E_p \text{ (mV)} = -67,65 \text{ pH} + 1293,9; r = 0,987 \text{ (pH } 3,7 - 10,0) \text{ (Pik 1)}$$

$$E_p \text{ (mV)} = -64,83 \text{ pH} + 1493,1; r = 0,995 \text{ (pH } 2,0 - 11,0) \text{ (Pik 2)}$$



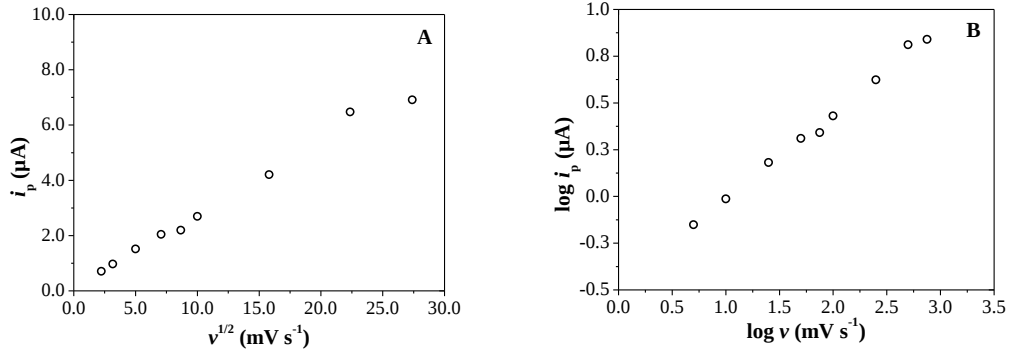
Şekil 3.6. 4×10^{-5} M ropinirol'ün dönüşümlü voltamogramlarına göre farklı pH değerlerinin pik 1 (A ve B) ve pik 2 (C ve D) için pik potansiyeli ve pik akımı üzerine etkisini gösteren eğriler. Tarama hızı: 100 mV s^{-1} . (Δ): BR tamponu, ($\square$): Asetat tamponu, ($\diamond$): H_2SO_4 , ($\circ$): Fosfat tamponu.

Ropinirol'ün pH taraması sonuçlarına göre akım cevabının büyük olduğu ve en düzgün pik şekillerinin elde edildiği $0,1 \text{ M } H_2SO_4$ ve pH 7,0 BR tamponu içerisinde $8 \times 10^{-5} \text{ M}$ derişimde sırasıyla $5 - 750 \text{ mV s}^{-1}$ ve $5 - 500 \text{ mV s}^{-1}$ aralığındaki tarama hızlarında voltamogramlar kaydedilmiştir.

$0,1 \text{ M } H_2SO_4$ içinde $8 \times 10^{-5} \text{ M}$ ropinirol için yapılan hız taraması deneylerinden elde edilen sonuçlara bakıldığında $5 - 750 \text{ mV s}^{-1}$ aralığında tarama hızının kare kökü ile pik akımı arasında doğrusal bir ilişki olduğu görülmektedir (Şekil 3.7A). Bu verilere ait doğru denklemi,

$$i_p (\mu A) = 0,260 v^{1/2} (mV s^{-1}) + 0,1451; r = 0,994 (n = 9)$$

olarak bulunmuştur.



Şekil 3.7. 0,1 M H₂SO₄ içinde 8×10^{-5} M ropinirol'ün 5 – 750 mV s⁻¹ aralığında tarama hızının kare kökü ile pik akımı (A) ve tarama hızının logaritması ile pik akımının logaritması (B) arasındaki ilişkiyi gösteren eğriler.

Aynı ortamda $\log v - \log i_p$ eğrisinin (Şekil 3.7B) eğim değeri 0,463 olarak bulunmuştur, buradan elde edilen doğru denklemi,

$$\log i_p (\mu A) = 0,463 \log v (mV s^{-1}) - 0,4814; r = 0,997 (n = 9)$$

olarak bulunmuştur.

Bu değerın teorik değeri olan 0,5'e yakın olması reaksiyonun difüzyon kontrollü olduğunu göstermektedir (Laviron ve ark., 1980). 5 – 750 mV s⁻¹ tarama hızı aralığında potansiyelin hız artışıyla birlikte 44 mV daha pozitif potansiyel değerlerine kaydığı görülmüştür.

pH 7,0 BR tamponu içinde 8×10^{-5} M ropinirol için yapılan hız taraması deneylerinden elde edilen sonuçlar ise 5 – 500 mV s⁻¹ aralığında ropinirol'ün her iki

piki için de tarama hızının kare kökü ile pik akımı doğrusallık göstermiştir (Şekil 3.8A ve 3.9A). Elde edilen doğru denklemleri,

$$i_p (\mu\text{A}) = 0,2049 v^{1/2} (\text{mV s}^{-1}) + 0,2961; r = 0,994 (n = 8) (\text{Pik 1})$$

$$i_p (\mu\text{A}) = 0,1258 v^{1/2} (\text{mV s}^{-1}) + 0,2164; r = 0,986 (n = 8) (\text{Pik 2})$$

olarak bulunmuştur.

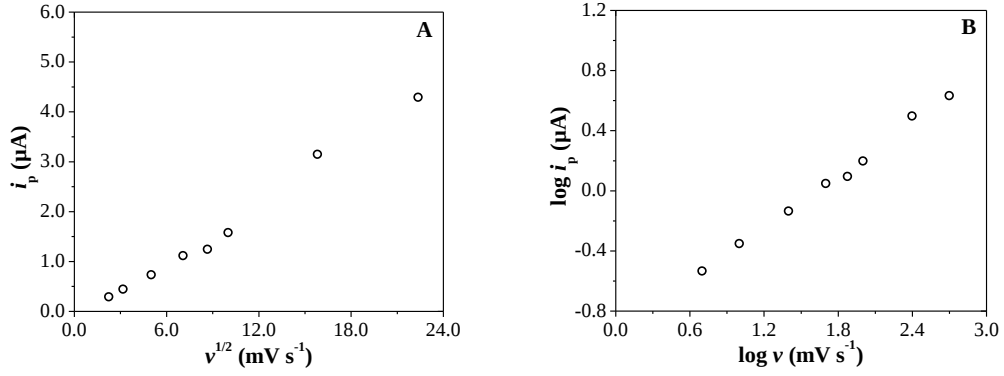
$\log v - \log i_p$ eğrilerinin eğim değerleri pik 1 ve pik 2 için sırayla 0.586 ve 0,454 olarak bulunmuştur (Şekil 3.8B ve Şekil 3.9B). Elde edilen denklemler,

$$\log i_p (\mu\text{A}) = 0,586 \log v (\text{mV s}^{-1}) - 0,9514; r = 0,997 (n = 8) (\text{Pik 1})$$

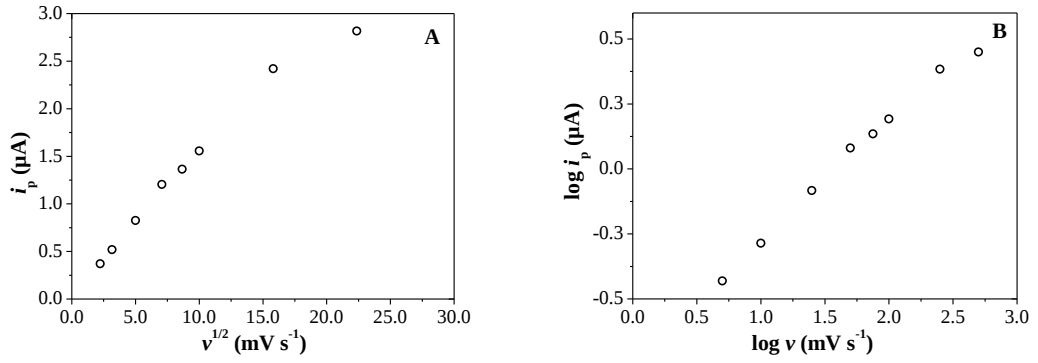
$$\log i_p (\mu\text{A}) = 0,454 \log v (\text{mV s}^{-1}) - 0,7256; r = 0,996 (n = 8) (\text{Pik 2})$$

olarak bulunmuştur.

Bu değerlerin teorik değer olan 0,5'e yakın olması reaksiyonun difüzyon kontrollü olduğunu göstermektedir (Laviron ve ark., 1980). Pik potansiyelinin 5 – 500 mV s^{-1} aralığında hız artışıyla birlikte pik 1 ve pik 2 için sırasıyla 73 ve 53 mV daha pozitif potansiyel değerlerine kaydığı görülmüştür.



Şekil 3.8. 8×10^{-5} M ropinirol için pik 1'e ait pH 7,0 BR tamponu içerisinde $5 - 500 \text{ mV s}^{-1}$ tarama hızlarında elde edilen dönüşümlü voltamogramlarına ait $i_p - v^{1/2}$ (A) ve $\log v - \log i_p$ (B) grafikleri.

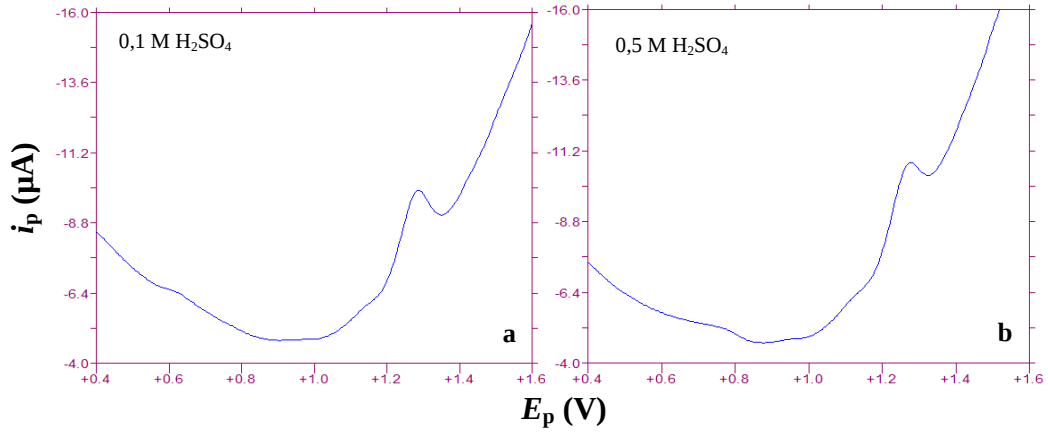


Şekil 3.9. 8×10^{-5} M ropinirol için pik 2'ye ait pH 7,0 BR tamponu içerisinde $5 - 500 \text{ mV s}^{-1}$ tarama hızlarında elde edilen dönüşümlü voltamogramlarına ait $i_p - v^{1/2}$ (A) ve $\log v - \log i_p$ (B) grafikleri.

3.1.2. Ropinirol'ün Camısı Karbon Elektrot ile Yapılan Diferansiyel Puls Voltametrisi Çalışmaları

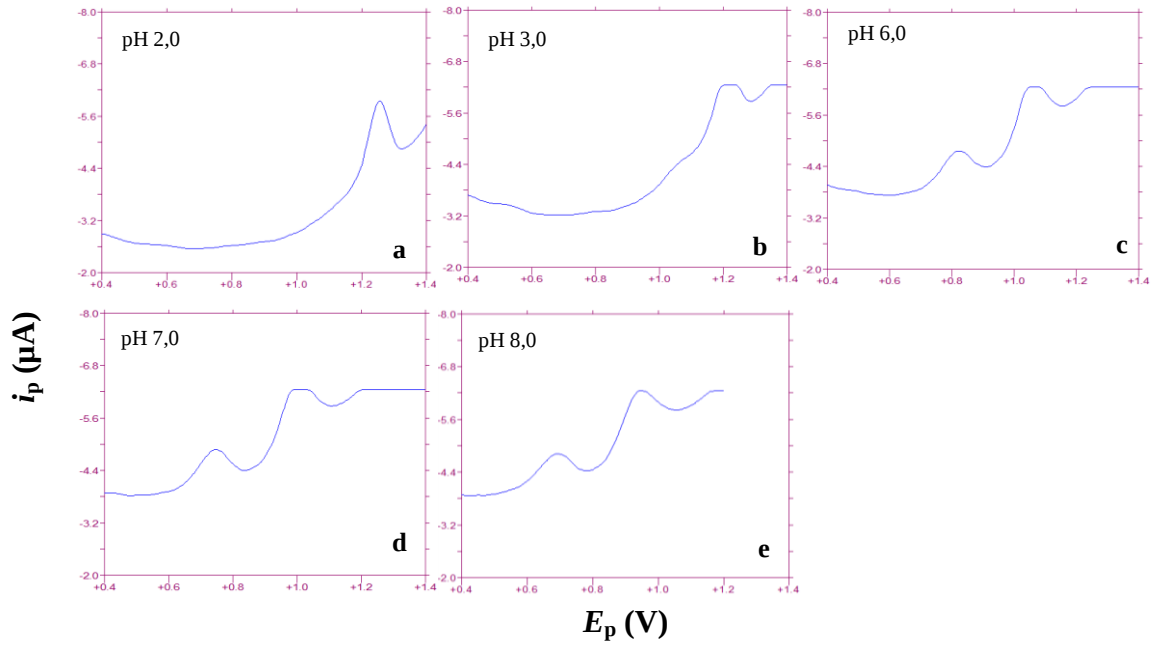
DPV tekniği kullanılarak 4×10^{-5} M ropinirol'ün yükseltgenme davranışı camısı karbon elektrot ile 0,5 M ve 0,1 M H_2SO_4 , pH 2,0 – 12,0 BR, pH 2,0 – 8,0 fosfat ve pH 3,7 – 5,7 asetat tamponları içerisinde incelenmiştir.

4×10^{-5} M derişimde ropinirol'ün 0,1 M ve 0,5 M H_2SO_4 içerisinde elde edilen DP voltamogramları Şekil 3.10'da görölmektedir. Elde edilen voltamogramlarda 0,5 M ve 0,1 M H_2SO_4 içerisinde sırasıyla +1284 mV ve +1271 mV'da tek pik gözlenmiştir.



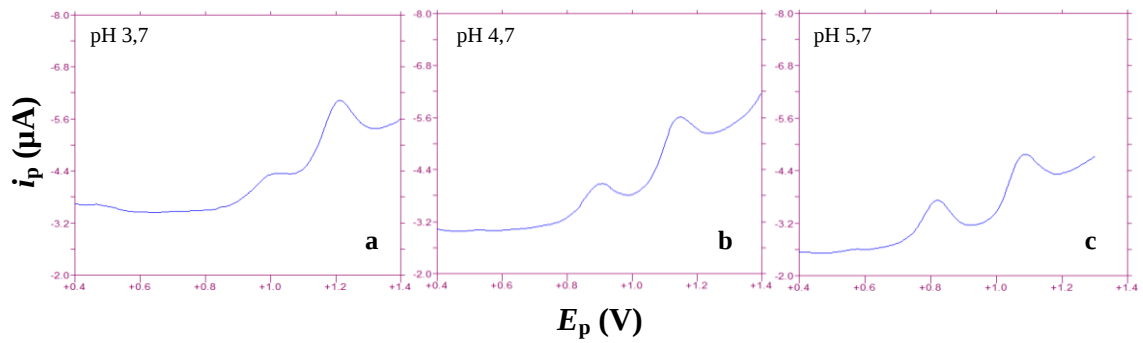
Şekil 3.10. 4×10^{-5} M ropinirol'ün 0,1 M (a) ve 0,5 M (b) H_2SO_4 içerisinde elde edilen DP voltamogramları.

4×10^{-5} M derişimde ropinirol'ün pH 2,0 – 8,0 aralığındaki fosfat tamponları içerisinde elde edilen DP voltamogramları Şekil 3.11'de görölmektedir. Elde edilen voltamogramlar incelendiğinde pH 2,0'da +1255 mV'da pik gözlenmiştir. pH 3,0'da bu pik +1220 mV'a kaymış ve +1123 mV'da bir dalga oluşmuştur. pH 6,0'da +1079 mV ve +821 mV'da olmak üzere iki pik gözlenmiştir. Bu pikler pH 7,0 ve pH 8,0'da sırasıyla +1054 mV ve +748 mV ile +948 mV ve +692 mV değerlerine kaymıştır.



Şekil 3.11. 4×10^{-5} M ropinirol'ün pH 2,0 (a), 3,0 (b), 6,0 (c), 7,0 (d) ve 8,0 (e) fosfat tamponları içerisinde elde edilen DP voltamogramları.

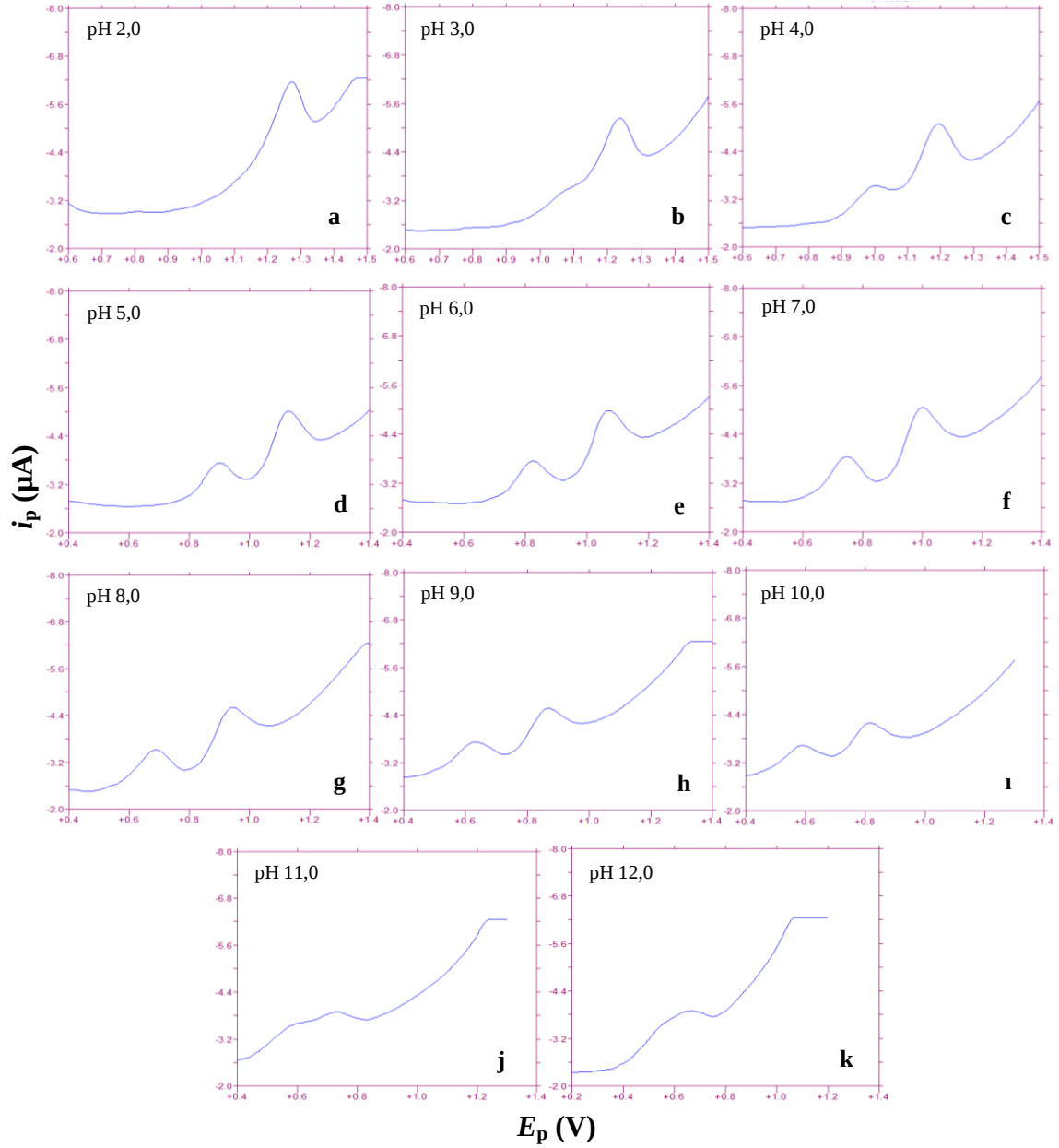
4×10^{-5} M derişimde ropinirol'ün pH 3,7 – 5,7 aralığındaki asetat tamponları içerisinde elde edilen DP voltamogramları Şekil 3.12'de görülmektedir. Elde edilen voltamogramlarda pH 3,7'de +1212 mV ve +1030 mV'da iki pik gözlenmiştir. pH 4,7'de bu pikler sırasıyla +1148 mV ve +907 mV'a, pH 5,7'de ise sırasıyla +1088 mV ve +819 mV'da gözlenmiştir.



Şekil 3.12. 4×10^{-5} M ropinirol'ün pH 3,7 (a), 4,7 (b) ve 5,7 (c) asetat tamponları içerisinde elde edilen DP voltamogramları.

4×10^{-5} M derişimde ropinirol'ün pH 2,0 – 12,0 aralığındaki BR tamponları içerisinde elde edilen DP voltamogramları Şekil 3.13'te görülmektedir. Voltamogramlar incelendiğinde pH 2,0'da +1272 mV'da gözlenen pik pH 3,0'da

+1232 mV'a kaymış ve +1060 mV'da bir dalga gözlenmiştir. Ropinirol'e ait bu pik ve dalga pH 4,0'da da gözlenmiş ve ikisi de daha az pozitif potansiyele kaymıştır. pH 11,0'a kadar birbirlerinden ayrı gözlenen ve daha az pozitif potansiyele kayan bu pikler pH 11,0'da birleşmeye birleşmeye başlamış ve pH 12,0'da oldukça yayvan tek pik halini almıştır.

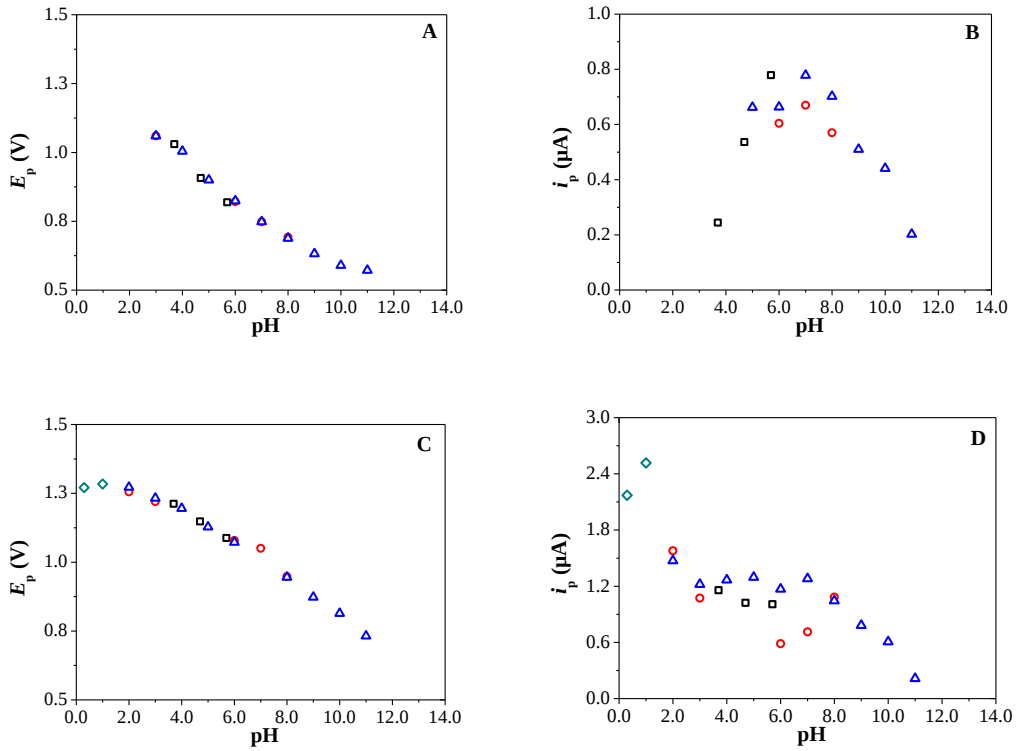


Şekil 3.13. 4×10^{-5} M ropinirol'ün pH 2,0 (a), 3,0 (b), 4,0 (c), 5,0 (d), 6,0 (e), 7,0 (f), 8,0 (g), 9,0 (h), 10,0 (i), 11,0 (j) ve 12,0 (k) BR tamponları içerisinde elde edilen DP voltamogramları.

DP voltametri ile yapılan pH taraması sonucunda pH değeri arttıkça ropinirol'e ait iki anodik pikin de negatif potansiyellere kaydığı görülmüştür (Şekil 3.14). Pik 1 ve pik 2 için E_p – pH doğrularının denklemleri aşağıdaki gibidir:

$$E_p \text{ (mV)} = -70,05 \text{ pH} + 1257,9; r = 0,989 \text{ (pH 3,0 – 10,0) (Pik 1)}$$

$$E_p \text{ (mV)} = -61,36 \text{ pH} + 1428,0; r = 0,996 \text{ (pH 2,0 – 11,0) (Pik 2)}$$



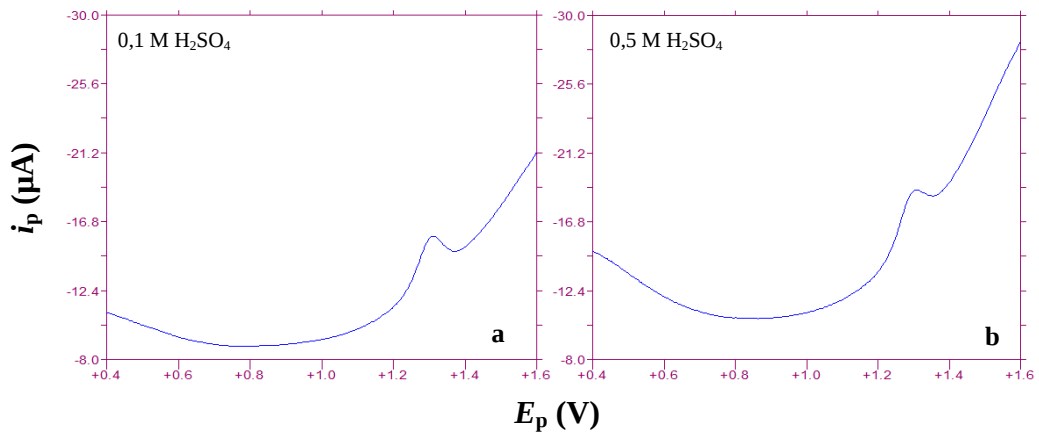
Şekil 3.14. 4×10^{-5} M ropinirol'ün farklı pH değerlerindeki DP voltamogramlarına göre pik 1 (A ve B) ve pik 2 (C ve D) için pik potansiyeli ve pik akımı üzerine etkisini gösteren eğriler. (Δ): BR tamponu, ($\square$): Asetat tamponu, ($\diamond$): H_2SO_4 , ($\circ$): Fosfat tamponu.

3.1.3. Ropinirol'ün Camı Karbon Elektrot ile Yapılan Kare Dalga Voltametri Çalışmaları

KDV tekniği kullanılarak 4×10^{-5} M ropinirol'ün yükseltgenme davranışı camı karbon elektrot ile 0,5 M ve 0,1 M H_2SO_4 destek elektrolitleri ile pH 2,0 –

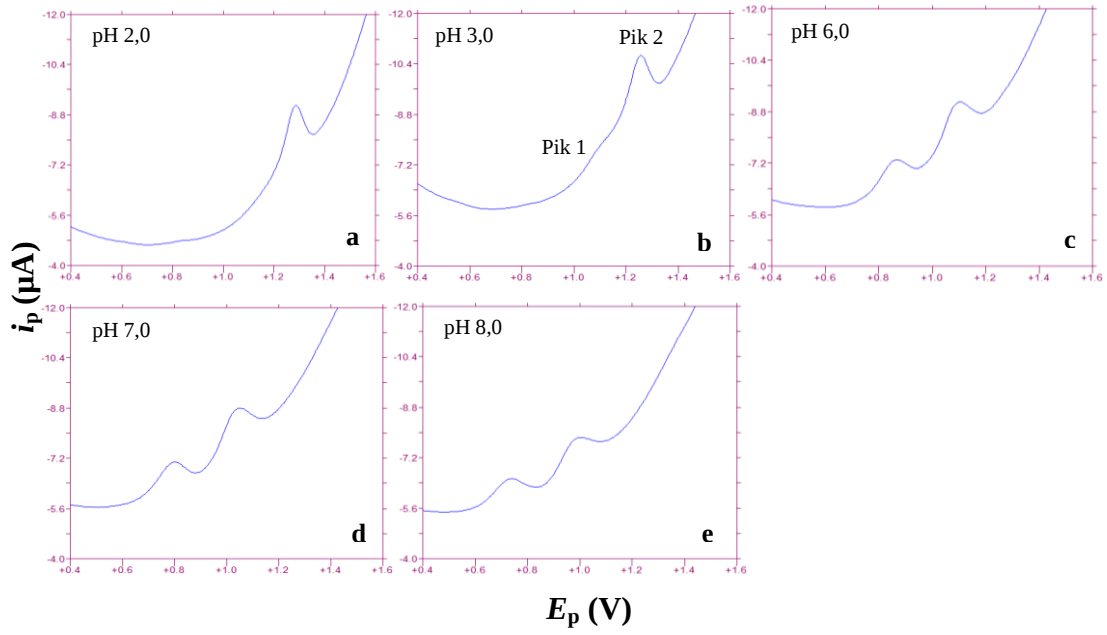
12,0 BR, pH 2,0 – 8,0 fosfat ve pH 3,7 – 5,7 asetat tamponları içerisinde incelenmiştir.

4×10^{-5} M derişimde ropinirol'ün 0,5 M ve 0,1 M H_2SO_4 içerisinde elde edilen KD voltamogramları Şekil 3.15'te görölmektedir. Elde edilen voltamogramlarda 0,5 M ve 0,1 M H_2SO_4 içerisinde sırasıyla +1304 mV ve +1308 mV'da tek pik gözlenmiştir.



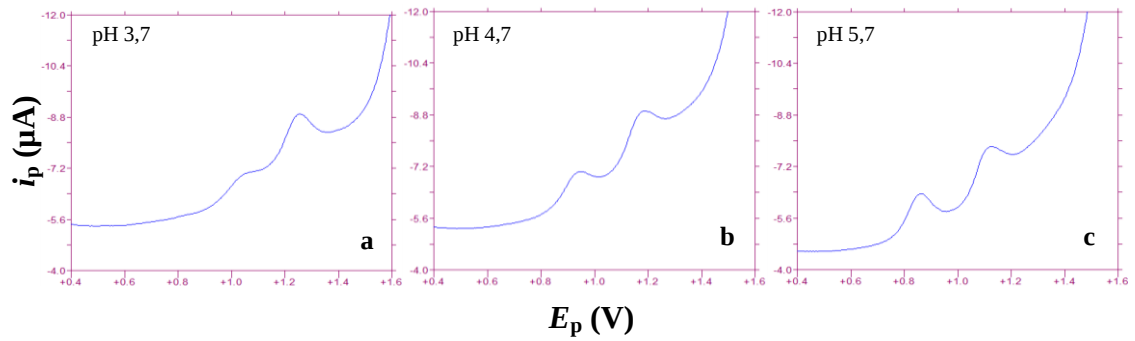
Şekil 3.15. 4×10^{-5} M ropinirol'ün 0,1 M (a) ve 0,5 M (b) H_2SO_4 içerisinde elde edilen KD voltamogramları.

4×10^{-5} M derişimde ropinirol'ün pH 2,0 – 8,0 aralığındaki fosfat tamponları içerisinde elde edilen KD voltamogramları Şekil 3.16'da görölmektedir. Elde edilen voltamogramlarda pH 2,0'da +1286 mV'da bir pik gözlenirken, pH 3,0'da +1256 mV'da bir pik ve hemen öncesinde bir dalga gözlenmiştir. pH 6,0'da +1104 mV ve +867 mV'da iki pik gözlenmiştir. Bu pikler pH 7,0 ve pH 8,0'da sırasıyla +1048 mV ve +1001 mV ile +800 mV ve +736 mV değerlerine kaymıştır.



Şekil 3.16. 4×10^{-5} M ropinirol'ün pH 2,0 (a), 3,0 (b), 6,0 (c), 7,0 (d) ve 8,0 (e) fosfat tamponları içerisinde elde edilen KD voltamogramları.

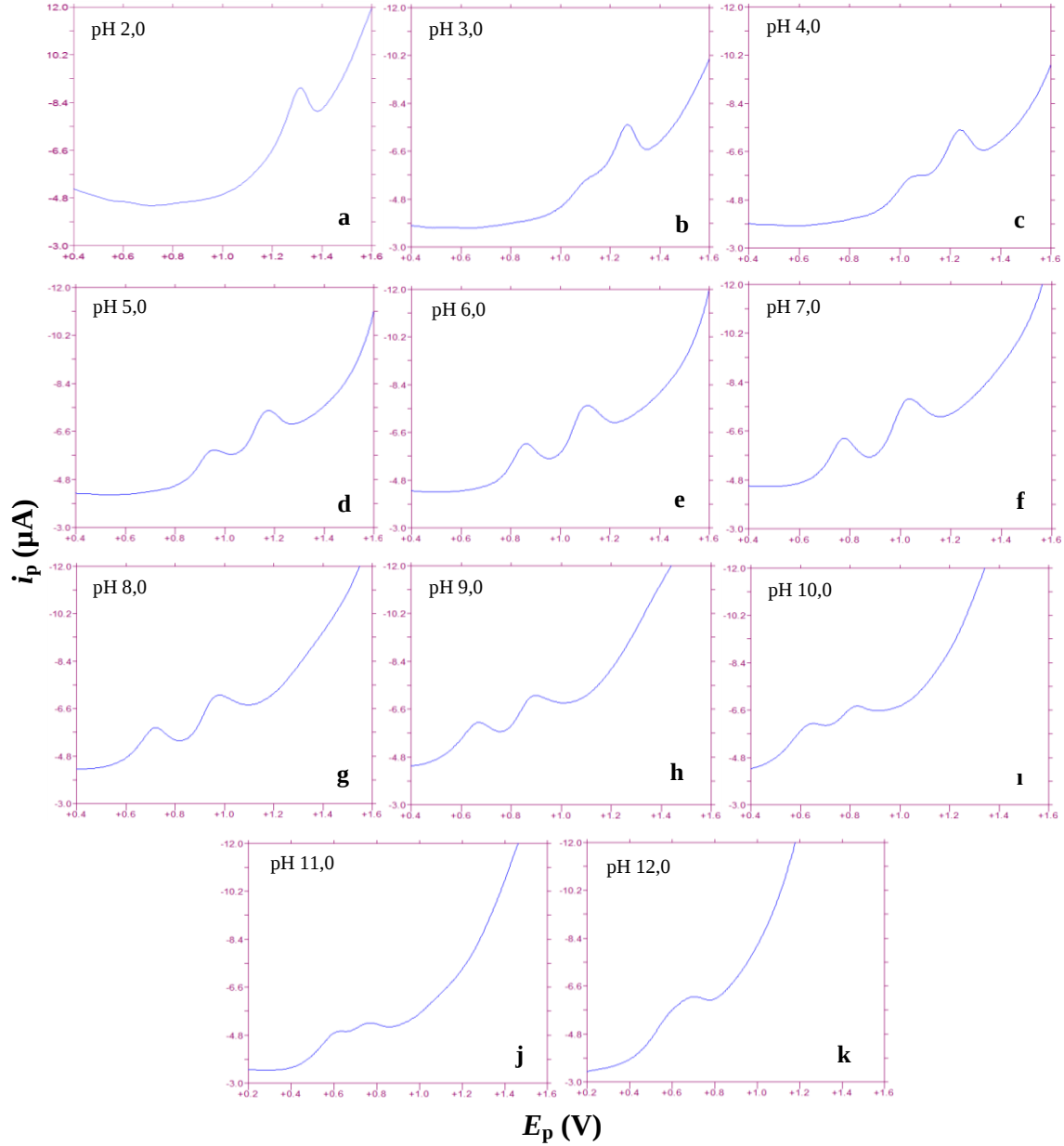
4×10^{-5} M derişimde ropinirol'ün pH 3,7 – 5,7 aralığındaki asetat tamponları içerisinde elde edilen KD voltamogramları Şekil 3.17'de görölmektedir. Elde edilen voltamogramlarda pH 3,7'de +1255 mV ve +1040 mV dolaylarında iki pik gözlenmiştir. pH 4,7 ve pH 5,7'de her iki pikin de daha az pozitif değerlere kaydığı görölmüştür.



Şekil 3.17. 4×10^{-5} M ropinirol'ün pH 3,7 (a), 4,7 (b) ve 5,7 (c) asetat tamponları içerisinde elde edilen KD voltamogramları.

4×10^{-5} M derişimde ropinirol'ün pH 2,0 – 12,0 aralığındaki BR tamponları içerisinde elde edilen KD voltamogramları Şekil 3.18'de görölmektedir. Voltamogramlar incelendiğinde pH 2,0 ve pH 3,0'da sırasıyla +1312 mV ve +1268

mV’da tek pik gözlenmekle beraber pH 3,0’da gözlenen pikin önünde bir dalga gözlenmiştir. pH 4,0’da elde edilen voltamogram incelendiğinde +1239 mV’a kayan bu pikle beraber pH 3,0’da oluşan dalga +1072 mV’da gözlenmiştir. pH 10,0’a kadar birbirlerinden ayrı gözlenen bu pikler pH 11,0’da birleşmeye başlamıştır.

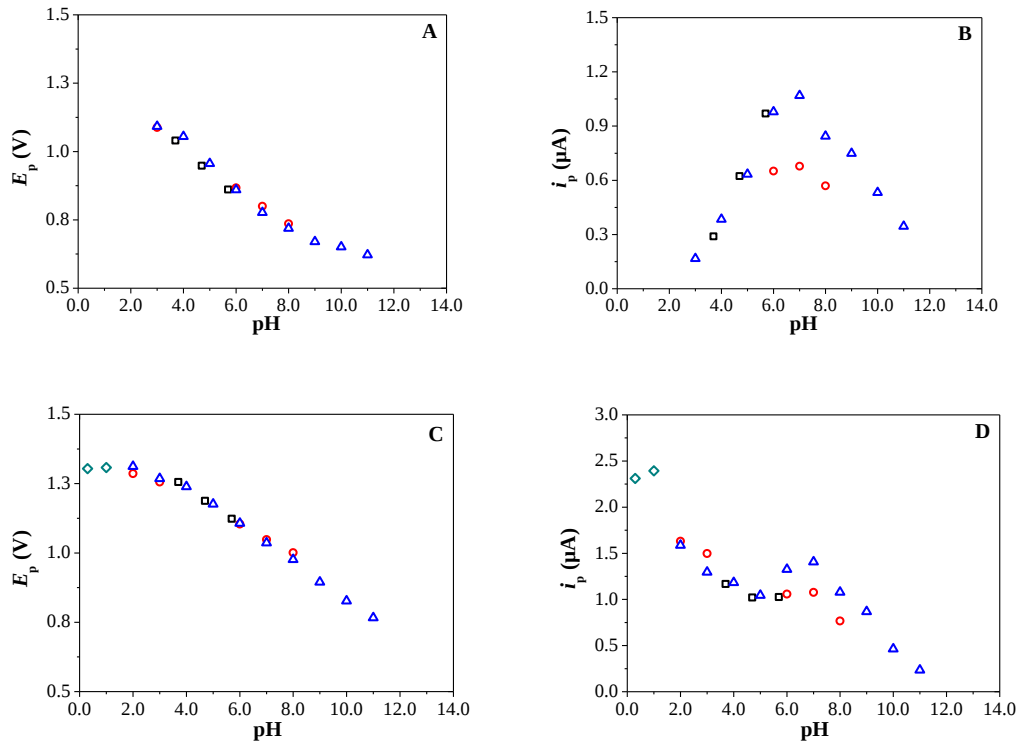


Şekil 3.18. 4×10^{-5} M ropinirol’ün pH 2,0 (a), 3,0 (b), 4,0 (c), 5,0 (d), 6,0 (e), 7,0 (f), 8,0 (g), 9,0 (h), 10,0 (i), 11,0 (j) ve 12,0 (k) BR tamponları içerisinde elde edilen KD voltamogramları.

KD voltametrisi ile yapılan pH taraması sonucunda pH değeri arttıkça ropinirole ait her iki anodik pikin de daha az pozitif potansiyellere kaydığı görülmüştür (Şekil 3.19). Pik 1 ve pik 2 için E_p – pH doğrularının denklemleri aşağıdaki gibidir:

$$E_p \text{ (mV)} = -72,22 \text{ pH} + 1307,7; r = 0,990 \text{ (pH 3,0 – 9,0) (Pik 1)}$$

$$E_p \text{ (mV)} = -63,60 \text{ pH} + 1477,1; r = 0,995 \text{ (pH 2,0 – 11,0) (Pik 2)}$$



Şekil 3.19. 4×10^{-5} M ropinirol'ün KD voltamogramlarına göre pik 1 (A ve B) ve pik 2 (C ve D) için pik potansiyeli ve pik akımı üzerine farklı pH değerlerinin etkisini gösteren eğriler. (Δ): BR tamponu, (□): Asetat tamponu, (◇): H_2SO_4 , (○): Fosfat tamponu.

3.1.4. Ropinirol için Camısı Karbon Elektrot ile Yapılan Analiz Çalışmaları

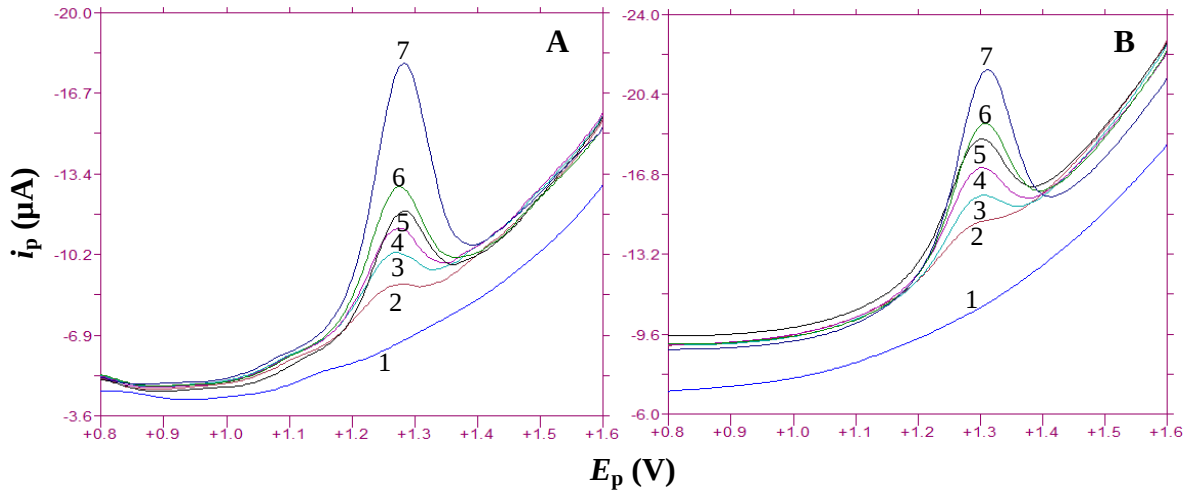
Ropinirol için camısı karbon elektrotta DPV ve KDV teknikleri kullanılarak 0,1 M H_2SO_4 ve pH 7,0 BR tamponu içerisinde analiz çalışmaları yapılmıştır.

0,1 M H₂SO₄ içerisinde DPV için $8 \times 10^{-6} - 2 \times 10^{-4}$ M ve KDV için $4 \times 10^{-6} - 2 \times 10^{-4}$ M derişim aralığında doğrusallık elde edilmiştir. DPV ve KDV teknikleri ile ropinirol derişimi – pik akımı arasında elde edilen doğru denklemleri ve korelasyon katsayısı değerleri aşağıdaki gibidir:

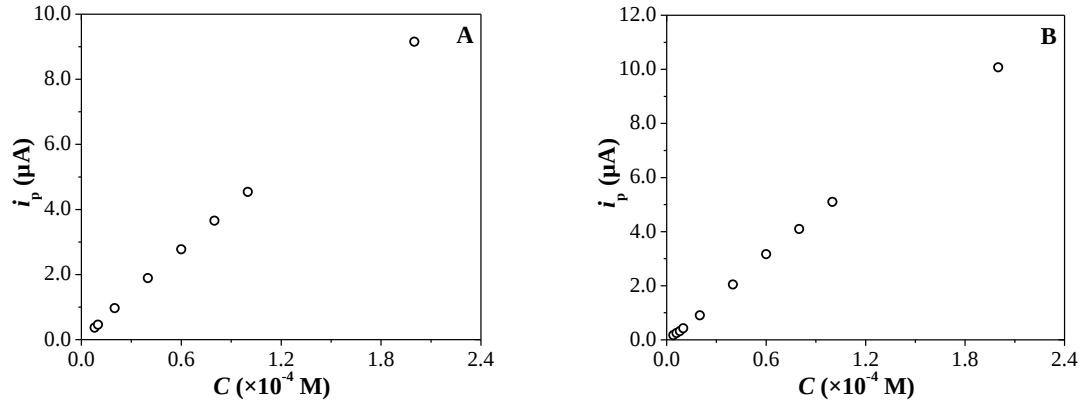
$$i_p (\mu A) = 4,56 \times 10^4 C (M) + 0,0225; r = 0,999 (n = 8) \text{ (DPV için)}$$

$$i_p (\mu A) = 5,09 \times 10^4 C (M) - 0,0339; r = 0,999 (n = 10) \text{ (KDV için)}$$

DPV ve KDV ile artan derişimlerde ropinirol için elde edilen voltamogramlardan kalibrasyon aralığı içerisinde seçilen bazıları Şekil 3.20’de verilmiştir. Bu verilere ait kalibrasyon doğruları da Şekil 3.21’de verilmiştir.



Şekil 3.20. 0,1 M H₂SO₄ içerisinde ropinirol’ün bazı derişimlerindeki DPV (A) ve KDV (B) eğrileri. 1) Destek; 2) 2×10^{-5} M; 3) 4×10^{-5} M; 4) 6×10^{-5} M; 5) 8×10^{-5} M; 6) 1×10^{-4} M; 7) 2×10^{-4} M.



Şekil 3.21. Ropinirol'ün sırasıyla $8 \times 10^{-6} - 2 \times 10^{-4}$ M ve $4 \times 10^{-6} - 2 \times 10^{-4}$ M derişim aralığında 0,1 M H_2SO_4 içerisinde DPV (A) ve KDV (B) teknikleri ile elde edilen kalibrasyon grafikleri.

DPV ve KDV teknikleri ile elde edilen veriler kullanılarak 0,1 M H_2SO_4 içerisinde elde edilen kalibrasyon eğrisine ait regresyon analizi sonuçları ve hesaplanan validasyon parametreleri Çizelge 3.1'de özetlenmiştir. Yakalama sınırı 3 ss/m ve tayin alt sınırı 10 ss/m formülleri ile hesaplanmıştır (Özkan, 2012, 310-313). Formüllerde bulunan ss, kalibrasyonun en düşük derişimine ait üç tekrarlı ölçümün standart sapmasını, m ise kalibrasyon eğrisinin eğimini ifade etmektedir.

Çizelge 3.1. Ropinirol'ün 0,1 M H₂SO₄ içerisinde elde edilen kalibrasyon eğrisine ait regresyon analizi sonuçları ve gerekli validasyon parametreleri.

	DPV	KDV
Ölçüm Potansiyeli (V)	1,268	1,295
Doğrusallık Aralığı (M)	$8 \times 10^{-6} - 2 \times 10^{-4}$	$4 \times 10^{-6} - 2 \times 10^{-4}$
Eğim ($\mu\text{A M}^{-1}$)	$4,56 \times 10^4$	$5,09 \times 10^4$
Kesişim (μA)	$2,25 \times 10^{-2}$	$-3,39 \times 10^{-2}$
Korelasyon Katsayısı	0,999	0,999
Eğimin Standart Hatası	$1,90 \times 10^2$	$4,12 \times 10^2$
Kesişimin Standart Hatası	$1,68 \times 10^{-2}$	$3,25 \times 10^{-2}$
Yakalama Sınırı (M)	$1,06 \times 10^{-6}$	$1,04 \times 10^{-6}$
Tayin Alt Sınırı (M)	$3,53 \times 10^{-6}$	$3,45 \times 10^{-6}$
Akımın gün içi tekrarlanabilirliği (%BSS)*	0,63	0,58
Akımın günler arası tekrarlanabilirliği (%BSS)*	0,91	1,29
Potansiyelin gün içi tekrarlanabilirliği (%BSS)*	0,29	0,12
Potansiyelin günler arası tekrarlanabilirliği (%BSS)*	0,13	0,51

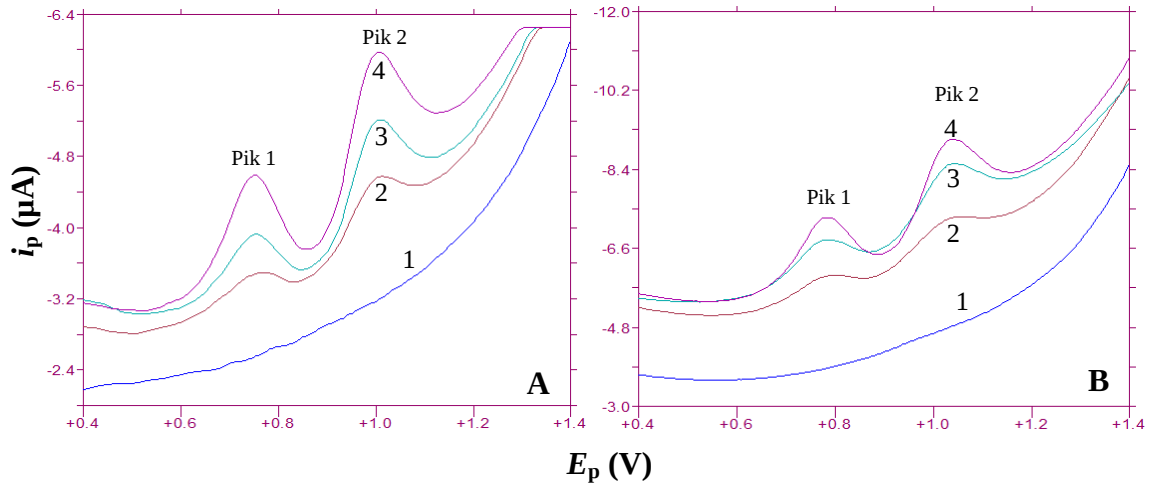
*Akım ve potansiyel için yapılan tekraredilebilirlik çalışmaları 4×10^{-5} M derişime ait 5 değerden elde edilmiştir.

pH 7,0 BR tamponu içerisinde DPV için $2 \times 10^{-6} - 6 \times 10^{-5}$ M ve KDV için $4 \times 10^{-6} - 6 \times 10^{-5}$ M derişim aralığında pik 2 için doğrusallık elde edilmiştir. DPV ve KDV teknikleri ile ropinirol derişimi – pik akımı arasında elde edilen doğru denklemleri ve korelasyon katsayısı değerleri aşağıdaki gibidir:

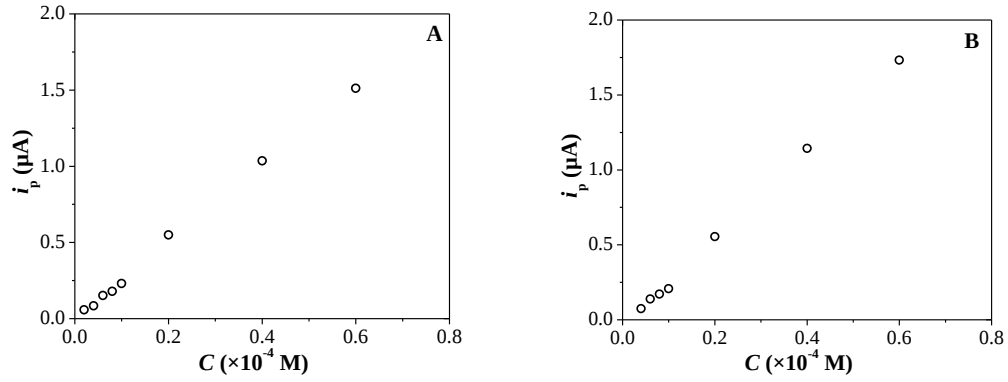
$$i_p (\mu\text{A}) = 2,55 \times 10^4 C (\text{M}) - 0,0048; r = 0,999 (n = 8) \text{ (DPV için)}$$

$$i_p (\mu\text{A}) = 2,98 \times 10^4 C (\text{M}) - 0,0560; r = 0,999 (n = 7) \text{ (KDV için)}$$

DPV ve KDV için artan derişimlerde ropinirol'ün pH 7,0 BR tamponu içerisinde elde edilen voltamogramlarından bazıları Şekil 3.22'de verilmiştir. Bu verilere ait kalibrasyon doğruları da Şekil 3.23'te verilmiştir.



Şekil 3.22. pH 7,0 BR tamponu içerisinde ropinirol'ün artan derişimlerdeki DPV (A) ve KDV (B) ile elde edilen voltamogramları. 1) Destek; 2) 2×10^{-5} M; 3) 4×10^{-5} M; 4) 6×10^{-5} M.



Şekil 3.23. Ropinirol'e ait pik 2 için sırasıyla $2 \times 10^{-6} - 6 \times 10^{-5}$ M ve $4 \times 10^{-6} - 6 \times 10^{-5}$ M derişim aralığında pH 7,0 BR tamponu içerisinde DPV (A) ve KDV (B) teknikleri ile elde edilen kalibrasyon grafikleri.

DPV ve KDV teknikleri ile elde edilen veriler kullanılarak pH 7,0 BR tamponu içerisinde elde edilen kalibrasyon eğrisine ait regresyon analizi sonuçları ve hesaplanan validasyon parametreleri Çizelge 3.2'de özetlenmiştir. Yakalama sınırı ve tayin alt sınırı yukarıda anlatılan formüllerle hesaplanmıştır.

Çizelge 3.2. Ropinirol'ün pH 7,0 BR tamponu içerisinde elde edilen kalibrasyon eğrisine ait regresyon analizi sonuçları ve gerekli validasyon parametreleri.

	DPV	KDV
Ölçüm Potansiyeli (V)	1,012	1,073
Doğrusallık Aralığı (M)	2×10^{-6} – 6×10^{-5}	4×10^{-6} – 6×10^{-5}
Eğim ($\mu\text{A M}^{-1}$)	$2,55 \times 10^4$	$2,98 \times 10^4$
Kesişim (μA)	$-4,77 \times 10^{-3}$	$-5,69 \times 10^{-2}$
Korelasyon Katsayısı	0,999	0,999
Eğimin Standart Hatası	$4,43 \times 10^2$	$3,77 \times 10^2$
Kesişimin Standart Hatası	$1,19 \times 10^{-2}$	$1,08 \times 10^{-2}$
Yakalama Sınırı (M)	$4,73 \times 10^{-7}$	$2,65 \times 10^{-7}$
Tayin Alt Sınırı (M)	$1,57 \times 10^{-6}$	$8,85 \times 10^{-7}$
Akımın gün içi tekrarlanabilirliği (%BSS)*	0,787	0,814
Akımın günler arası tekrarlanabilirliği (%BSS)*	1,494	1,158
Potansiyelin gün içi tekrarlanabilirliği (%BSS)*	0,225	0,491
Potansiyelin günler arası tekrarlanabilirliği (%BSS)*	0,204	0,717

*Akım ve potansiyel için yapılan tekraredilebilirlik çalışmaları 2×10^{-5} M derişime ait 5 değerden elde edilmiştir.

3.1.5. Ropinirol için Camsı Karbon Elektrot ile Geliştirilen Yöntemlerin Tabletlere Uygulanması ve Geri Kazanım Çalışmaları

Ropinirol'ün tablet şeklindeki farmasötik formülasyonlarından miktar tayinini yapabilmek için Bölüm 2.4.2.3'teki işleme göre çözeltiler hazırlanmış ve ropinirol standart çözeltileri ile aynı koşullarda voltamogramları elde edilmiştir. Bu voltamogramlardan okunan akım değerleri kalibrasyon denklemlerinde yerlerine yazılarak tabletlerde bulunan ropinirol miktarı hesaplanmıştır.

Tablet formülasyonu içerisinde bulunan katkı maddelerinin geliştirilen analiz yöntemleri üzerine etkisi olup olmadığını anlamak için % geri kazanım çalışmaları yapılmıştır. Bilinen miktarda hazırlanan tablet numuneleri üzerine bilinen miktarda standart ropinirol ilave edilmiş ve % geri kazanım değerleri hesaplanmıştır.

Bu alışmalar 0,1 M H₂SO₄ ve pH 7,0 BR tamponu içerisinde ayrı ayrı gerçekleştirilmiştir ve elde edilen sonuçlar çizelgelerde özetlenmiştir (izelge 3.3 ve 3.4).

Çizelge 3.3. 0,1 M H₂SO₄ içerisinde ropinirol içeren Requip[®] tabletlerden elde edilen analiz bulgularının sonuçları.

	DPV	KDV
Etiket miktarı (mg)	5,00	5,00
Bulunan madde miktarı (mg)*	4,96	5,005
%BSS	1,06	0,82
%BH	0,80	-0,10
İlave edilen standart madde miktarı (mg)	1,00	1,00
Bulunan madde miktarı (mg)*	0,97	1,005
%Ortalama geri kazanım*	99,88	100,55
%BSS	0,42	1,31
%BH	0,12	-0,55

*5 değerden hesaplanmıştır.

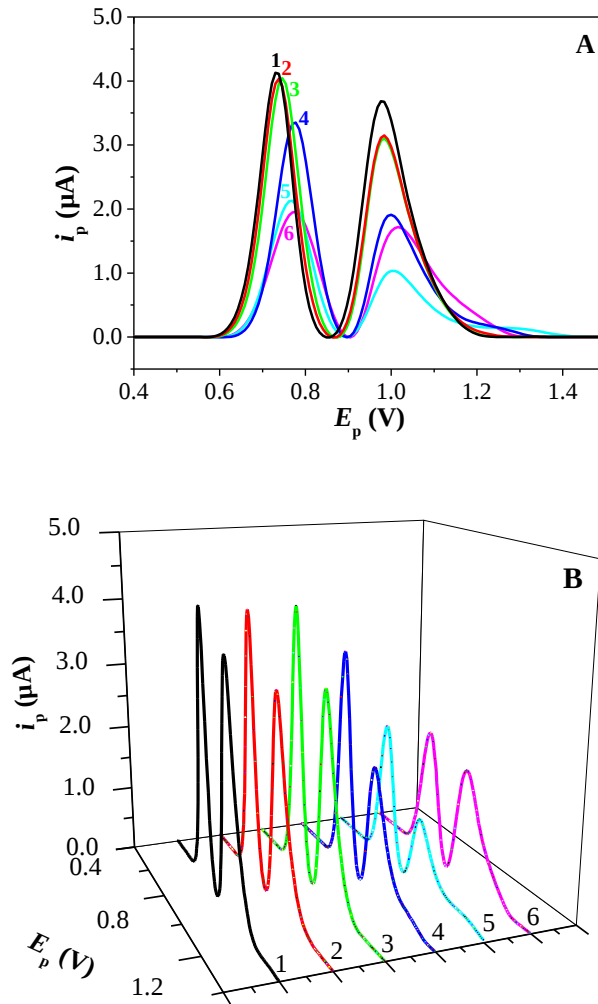
Çizelge 3.4. pH 7,0 BR tamponu içerisinde ropinirol içeren Requip[®] tabletlerden elde edilen analiz bulgularının sonuçları.

	DPV	KDV
Etiket miktarı (mg)	5,00	5,00
Bulunan madde miktarı (mg)*	5,05	5,01
%BSS	0,84	0,31
%BH	-1,00	-0,20
İlave edilen standart madde miktarı (mg)	1,00	1,00
Bulunan madde miktarı (mg)*	0,99	0,99
%Ortalama geri kazanım*	99,65	99,93
%BSS	0,38	0,97
%BH	0,35	0,08

*5 değerden hesaplanmıştır.

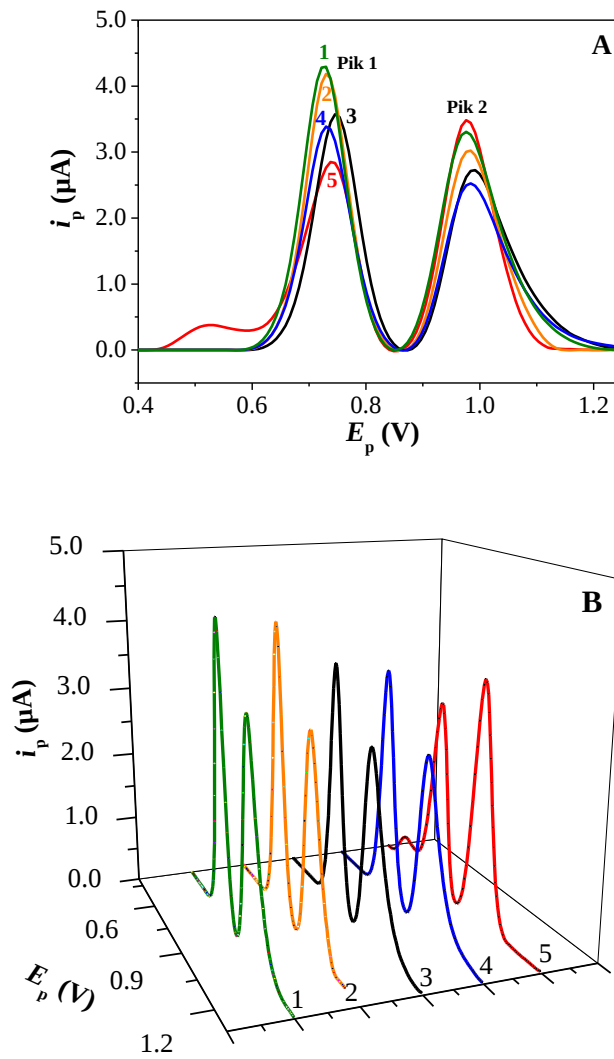
3.2. Ropinirol'ün Modifiye Karbon Pasta Elektrotta Yapılan Voltametrik Çalışmaları

Ropinirol'ün karbon pasta elektrot (KPE) ile yapılan çalışmalarının ilk aşamasında hazırlanan %55, %60, %65, %70 ve %75 oranında grafit içeren karbon pasta elektrotlar ile pH 7,0 fosfat tamponu içerisinde DP voltametrisi kullanılarak voltamogramlar alınmıştır. Bu voltamogramlar camısı karbon elektrot ile elde edilmiş olan voltamogramlarla karşılaştırılmıştır (Şekil 3.24).



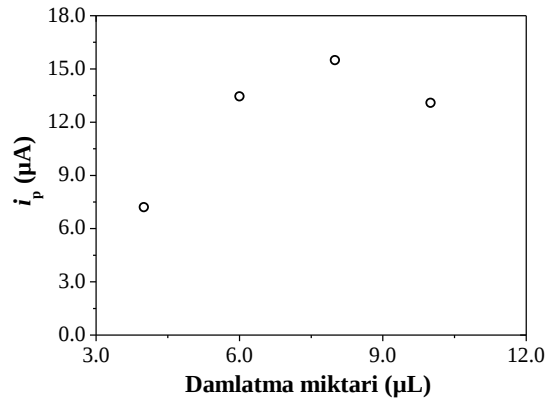
Şekil 3.24. $1,68 \times 10^{-4}$ M ropinirol'ün %70 (1), %65 (2), %75 (3), %60 (4), %55 (5) oranında grafit içeren karbon pasta ve camısı karbon (6) elektrotta elde edilen iki boyutlu (A) ve üç boyutlu (B) DP voltamogramları.

Yüksek pik akım cevabı ve tekrar edilebilir sonuçların elde edildiği %65 grafit içeren karbon pasta elektrodun nanopartiküllerle modifikasyonu bu bölümün ikinci aşamasını oluşturmaktadır. Çinko oksit (ZnO), demir III oksit (Fe_2O_3), titanyum dioksit (TiO_2), elmas nanopartiküller ve karboksil grubu içeren çok duvarlı karbon nanotüp, ayrı ayrı, karbon pastanın içine %5 oranında katılarak hazırlanan pH 7,0 fosfat tamponu içerisinde modifiye elektrotlar ile elde edilen voltamogramlar Şekil 3.25'te görülmektedir.



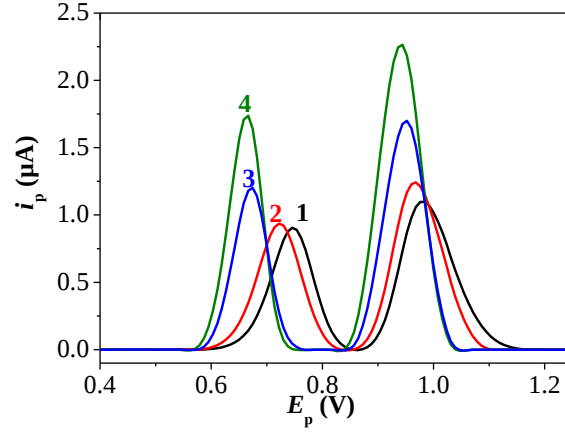
Şekil 3.25. $1,68 \times 10^{-4}$ M ropinirol'un elmas (1), Fe_2O_3 (2), ZnO (3), TiO_2 (4) nanopartiküller ve fÇDKNT (5) içeren karbon pasta elektrotta elde edilen iki boyutlu (A) ve üç boyutlu (B) DP voltamogramları.

Sonuçların en tekrar edilebilir ve pik akımının en yüksek olduğu Fe_2O_3 modifikasyon ajanı olarak seçilmiş ve miktarı optimize edilmiştir. En uygun sonuçlar %5 Fe_2O_3 oranı ile elde edilmiş ve sonraki çalışmalara %5 oranında Fe_2O_3 , %60 grafit ve %35 mineral yağ içeren karbon pasta elektrot ile devam edilmiştir. Bu modifikasyona ilave modifikasyon yapıldığında pik akımı ve pik potansiyelinde değişiklik olup olmadığı araştırılmış ve karboksil grubu içeren çok duvarlı karbon nanotüp çözeltisi hazırlanan karbon pasta elektrodun yüzeyine damlatılmıştır. Yapılan optimizasyon çalışmaları sonucunda en yüksek pik akımı 8 μL damlatma miktarı (Şekil 3.26) ile gözlenmiştir.



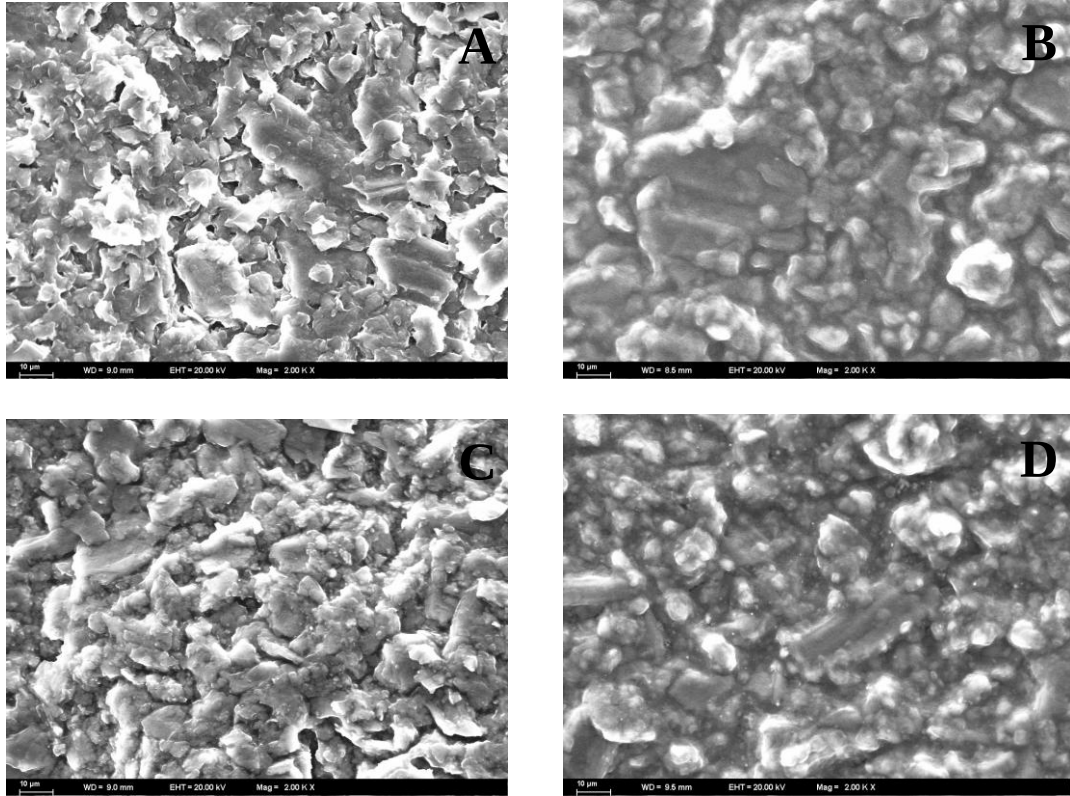
Şekil 3.26. $3,36 \times 10^{-5}$ M ropinirol'ün elektrot yüzeyine farklı damlatma miktarlarına göre AdSDPV ile elde edilen pik 2'ye ait akım değerlerini gösteren grafik.

Her bir modifikasyonun pik akımına katkısını gösteren pH 7,0 fosfat tamponu içerisinde elde edilen voltamogramlar Şekil 3.27'de verilmiştir.



Şekil 3.27. $3,36 \times 10^{-5}$ M ropinirol'ün KPE (1), $\text{Fe}_2\text{O}_3/\text{KPE}$ (2), $f\text{ÇDKNT}/\text{KPE}$ (3) ve $f\text{ÇDKNT}/\text{Fe}_2\text{O}_3/\text{KPE}$ (4) ile elde edilen DP voltamogramları.

KPE, $\text{Fe}_2\text{O}_3/\text{KPE}$, $f\text{ÇDKNT}/\text{KPE}$ ve $f\text{ÇDKNT}/\text{Fe}_2\text{O}_3/\text{KPE}$ 'nin yüzeylerindeki farklılıkları gösteren taramalı elektron mikroskopunda alınan görüntüleri Şekil 3.28'de vermiştir.



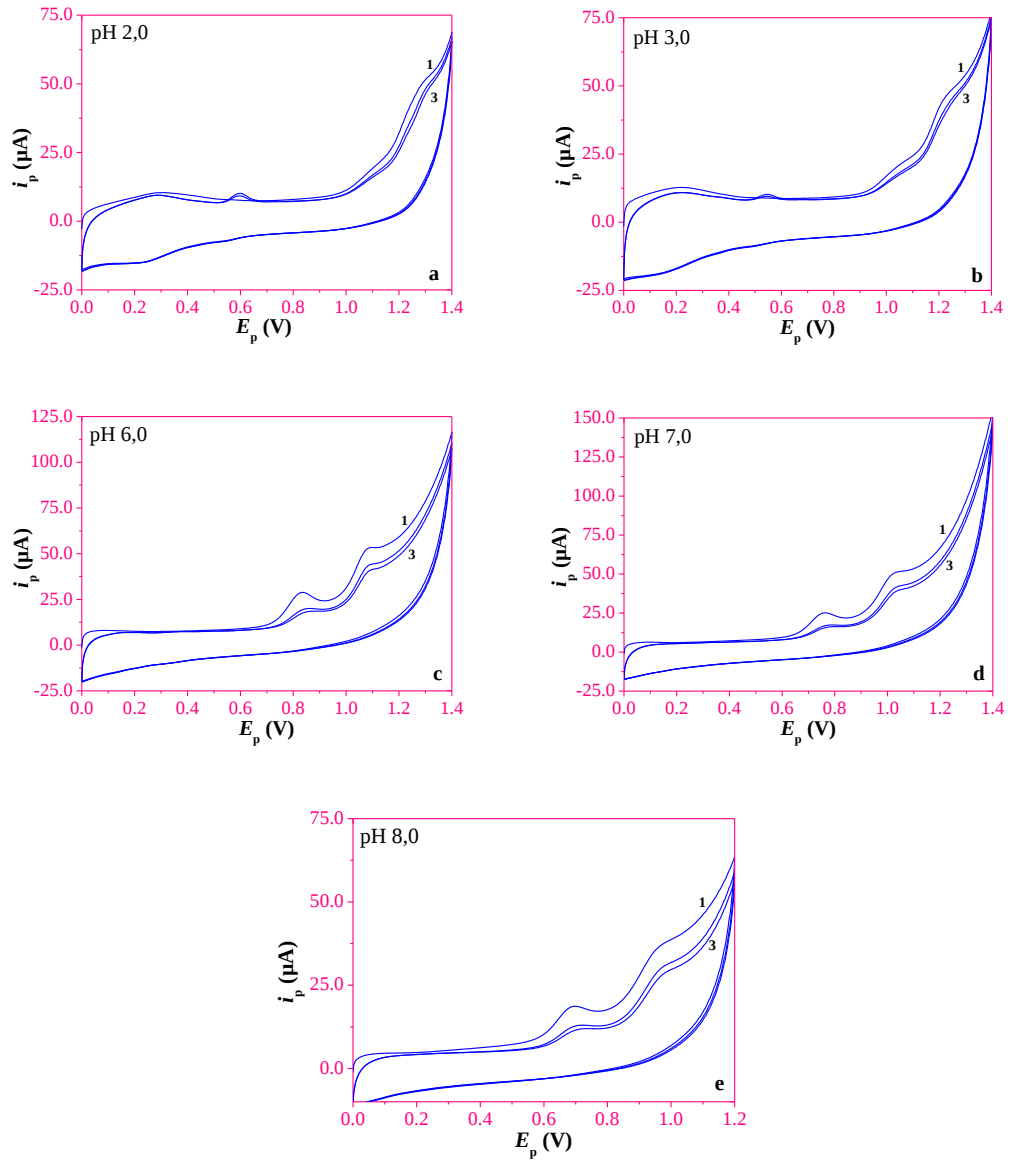
Şekil 3.28. Modifiye edilmemiş KPE (A), $f\text{ÇDKNT}/\text{KPE}$ (B), $\text{Fe}_2\text{O}_3/\text{KPE}$ (C) ve $f\text{ÇDKNT}/\text{Fe}_2\text{O}_3/\text{KPE}$ (D) için taramalı elektron mikroskopu görüntüleri.

Ropinirol'ün karbon pasta elektrot ile voltametrik incelemesi de DV, DPV ve KDV teknikleri kullanılarak yapılmıştır.

3.2.1. Ropinirol'ün Modifiye Karbon Pasta Elektrot ile Yapılan Dönüşümlü Voltametri Çalışmaları

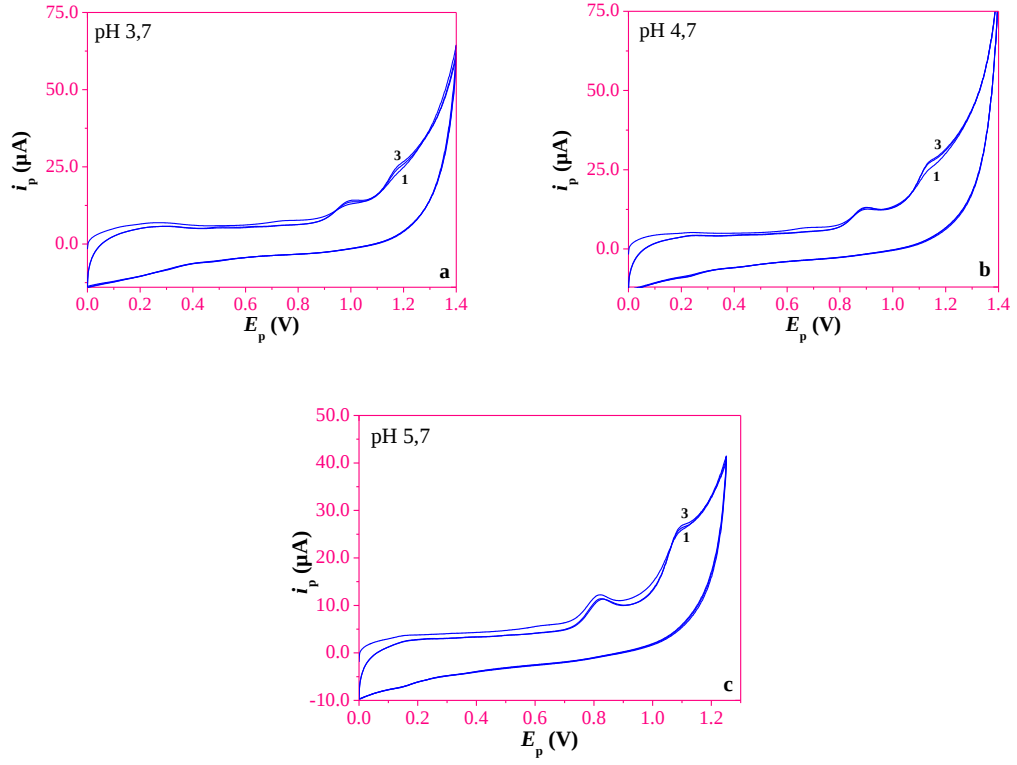
DV tekniği kullanılarak ropinirol'ün yükseltgenme davranışı modifiye karbon pasta elektrot ile pH 2,0 – 8,0 fosfat, pH 3,7 – 5,7 asetat ve pH 9,0 – 10,0 borat tamponları içerisinde incelenmiş ve pH 6,0 fosfat tampon içerisinde hız taraması çalışmaları yapılmıştır.

$1,68 \times 10^{-4}$ M derişimde ropinirol'ün pH 2,0 – 8,0 aralığındaki fosfat tamponları içerisinde elde edilen dönüşümlü voltamogramları Şekil 3.29'da görölmektedir. Elde edilen voltamogramlarda pH 2,0'da +1270 mV dolaylarında bir pik ve hemen öncesinde küçük bir dalga gözlenmiştir. İkinci dönüşte +600 mV civarında oluşan pikin akım değeri üçüncü devirde artmıştır. pH 3,0'da pik +1213 mV'a kaymış, dalga ise +1040 mV civarında daha belirgin olarak gözlenmiştir. İkinci ve sonraki devirde +600 mV civarındaki pik bu pH'da da gözlenmiştir. pH 6,0'da ise +826 mV ve +1076 mV'da gözlenen iki pik bulunmaktadır. Bu pikler pH 7,0 ve pH 8,0'da daha az pozitif değere kaymıştır.



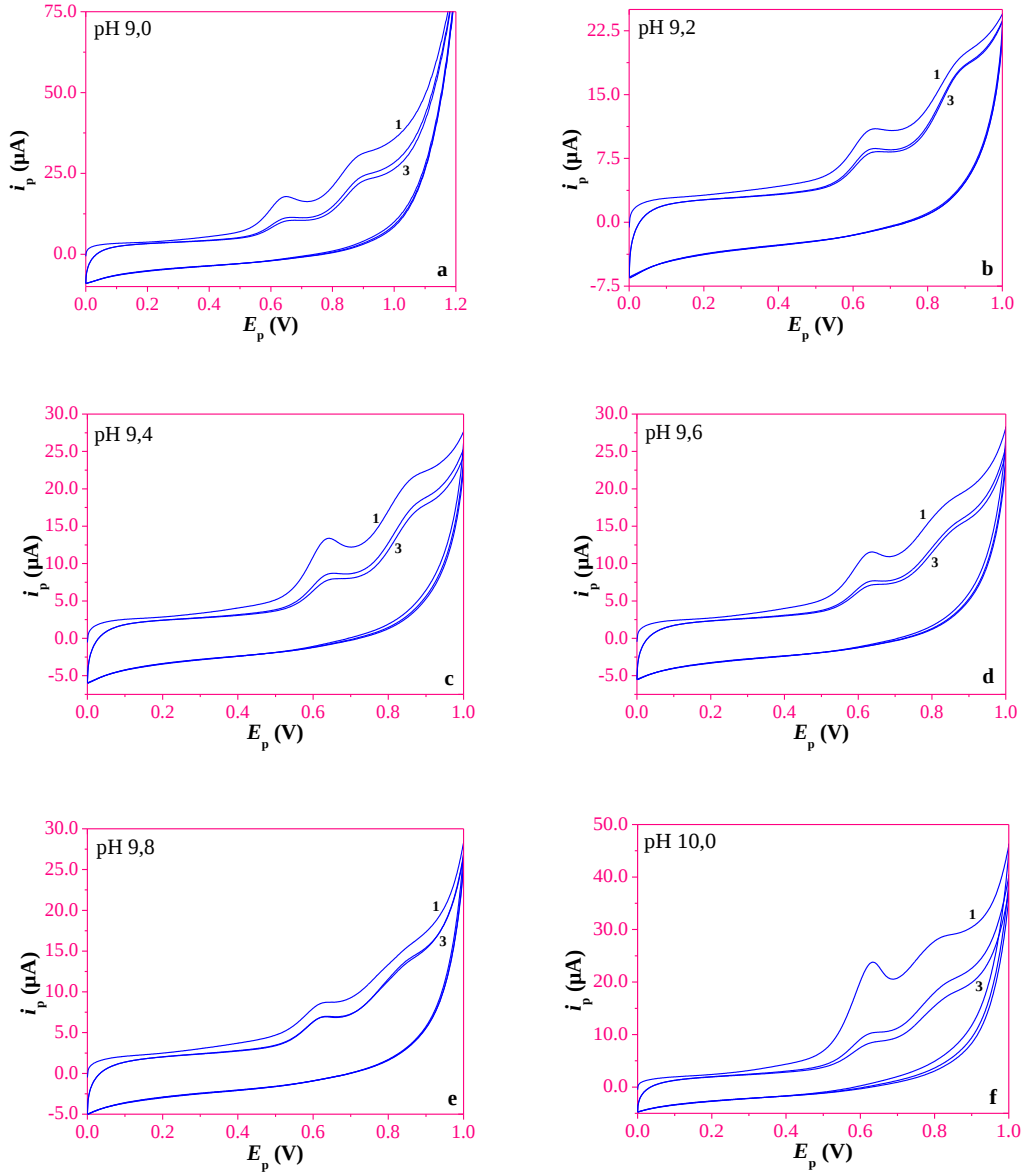
Şekil 3.29. $1,68 \times 10^{-4}$ M ropinirol'ün pH 2,0 (a), 3,0 (b), 6,0 (c), 7,0 (d) ve 8,0 (e) fosfat tamponları içerisinde elde edilen dönüşümlü voltamogramları. Tarama hızı: 100 mV s^{-1} .

$1,68 \times 10^{-4}$ M derişimde ropinirol'ün pH 3,7 – 5,7 aralığındaki asetat tamponları içerisinde elde edilen dönüşümlü voltamogramları Şekil 3.30'da görülmektedir. Elde edilen voltamogramlarda pH 3,7'de +980 mV ve +1160 mV iki pik gözlenmiştir. pH 4,7'de bu pikler +888 mV ve +1126 mV'a kaymıştır. pH 5,7'de ise pikler +813 mV ve +1081 mV değerlerine kaymıştır. Asetat tamponları içerisinde akım değerleri ikinci ve üçüncü devirlerde artmıştır.



Şekil 3.30. $1,68 \times 10^{-4}$ M ropinirol'ün pH 3,7 (a), 4,7 (b) ve 5,7 (c) asetat tamponları içerisindeki dönüşümlü voltamogramları. Tarama hızı: 100 mV s^{-1} .

$1,68 \times 10^{-4}$ M derişimde ropinirol'ün pH 9,0 – 10,0 aralığındaki borat tamponları içerisinde elde edilen dönüşümlü voltamogramları Şekil 3.31'de görülmektedir. Elde edilen voltamogramlar incelendiğinde pH 9,0'da +637 mV ve +875 mV'da iki pik gözlenmiştir. pH 10,0'da bu pikler +633 mV ve +806 mV'a kaymıştır.

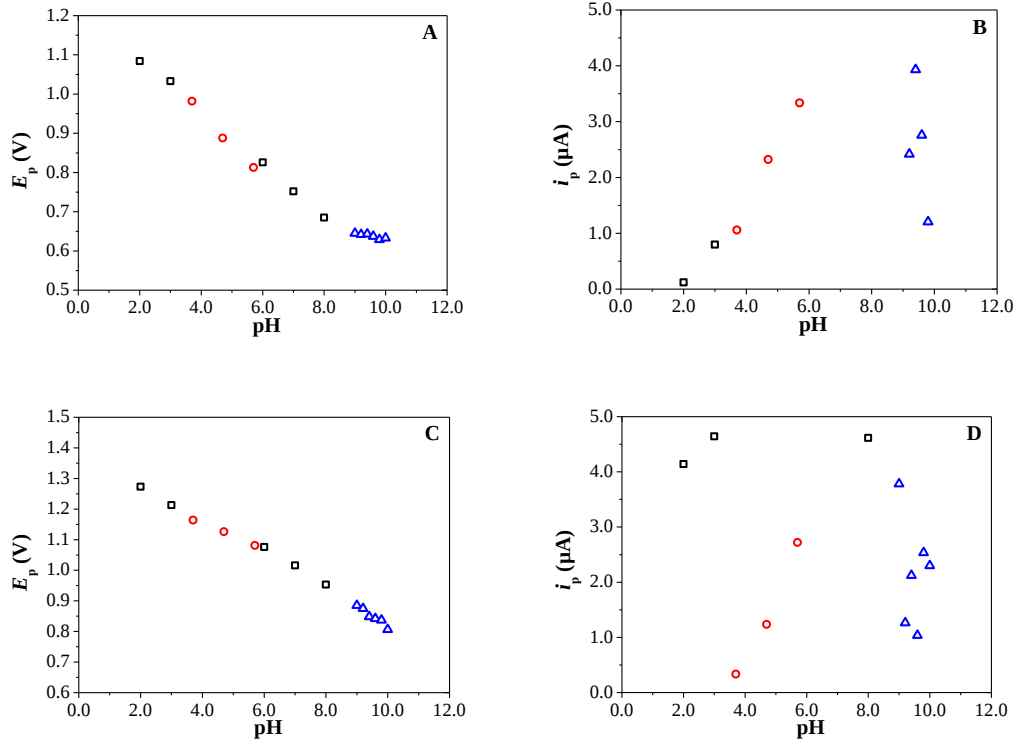


Şekil 3.31. $1,68 \times 10^{-4}$ M ropinirol'un pH 9,0 (a), 9,2 (b), 9,4 (c), 9,6 (d), 9,8 (e), 10,0 (f) borat tamponları içerisinde elde edilen dönüşümlü voltamogramları. Tarama hızı: 100 mVs^{-1} .

DV ile yapılan pH taraması sonucunda pH değeri arttıkça ropinirol'e ait iki anodik pikin de daha az pozitif potansiyellere kaydığı görülmüştür (Şekil 3.32). Pik 1 ve pik 2 için E_p – pH doğrularının denklemleri aşağıdaki gibidir:

$$E_p (\text{mV}) = -63,56 \text{ pH} + 1205,6; r = 0,994 (\text{pH } 2,0 - 9,2) (\text{Pik } 1)$$

$$E_p (\text{mV}) = -56,51 \text{ pH} + 1391,6; r = 0,996 (\text{pH } 2,0 - 10,0) (\text{Pik } 2)$$



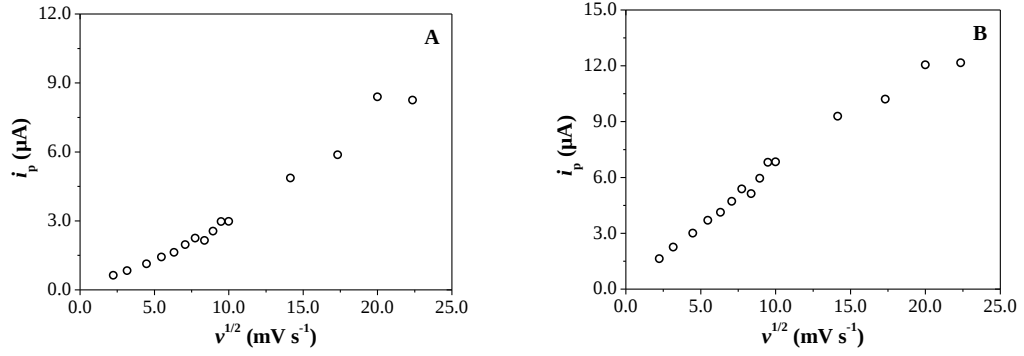
Şekil 3.32. $1,68 \times 10^{-4}$ M ropinirol'ün dönüşümlü voltamogramlarına göre pik 1 (A ve B) ve pik 2 (C ve D) için pik potansiyeli ve pik akımı üzerine farklı pH değerlerinin etkisini gösteren eğriler. (Δ): Borat tamponu, (○): Asetat tamponu, (□): Fosfat tamponu.

pH 6,0 fosfat tamponu içerisinde $1,34 \times 10^{-4}$ M ropinirol'ün $5 - 500 \text{ mV s}^{-1}$ aralığındaki tarama hızlarında voltamogramları kaydedilmiştir. Elde edilen sonuçlara bakıldığında, $5 - 500 \text{ mV s}^{-1}$ aralığında tarama hızının kare kökü ile pik akımı arasında doğrusal bir ilişki olduğu görülmüştür (Şekil 3.33). Bu verilere ait doğru denklemleri,

$$i_p (\mu\text{A}) = 0,4109 v^{1/2} (\text{mV s}^{-1}) + 0,8349; r = 0,988 (n = 15) \text{ (Pik 1)}$$

$$i_p (\mu\text{A}) = 0,5492 v^{1/2} (\text{mV s}^{-1}) + 0,8311; r = 0,990 (n = 15) \text{ (Pik 2)}$$

olarak bulunmuştur.



Şekil 3.33. $1,34 \times 10^{-4}$ M ropinirol'e ait pik 1 (A) ve pik 2 (B) için $f\text{ÇDKNT/Fe}_2\text{O}_3\text{NP/KPE}$ ile pH 6,0 fosfat tamponu içerisinde $5 - 500 \text{ mV s}^{-1}$ tarama hızlarında elde edilen dönüşümlü voltamogramlarına ait $i_p - v^{1/2}$ grafikleri.

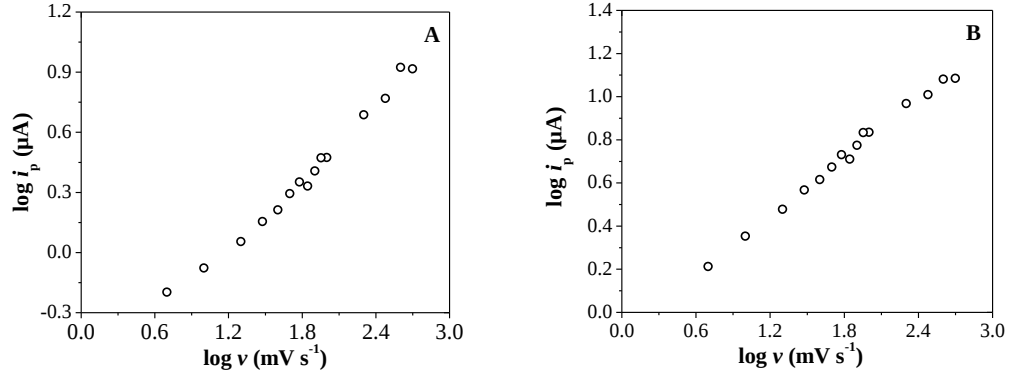
Aynı ortamda $\log v - \log i_p$ eğrilerine (Şekil 3.34) ait eğim değerleri pik 1 ve pik 2 için sırasıyla 0,6213 ve 0,4521 olarak bulunmuştur, buradan elde edilen doğru denklemleri,

$$\log i_p (\mu\text{A}) = 0,6213 \log v (\text{mV s}^{-1}) - 0,7555; r = 0,992 (n = 15) \text{ Pik 1}$$

$$\log i_p (\mu\text{A}) = 0,4521 \log v (\text{mV s}^{-1}) - 0,0955; r = 0,996 (n = 15) \text{ Pik 2}$$

şeklindedir.

Bu değerın teorik değer olan 0,5'e yakın olması reaksiyonun difüzyon kontrollü olduğunu göstermektedir (Laviron ve ark., 1980). Ancak elektrot yüzeyindeki karbon nanotüpün adsorpsiyon yeteneğinden dolayı reaksiyonda adsorpsiyonun etkisi gözlenmektedir. $5 - 500 \text{ mV s}^{-1}$ tarama hızı aralığında hız artışıyla birlikte pik 1 ve pik 2 potansiyellerinin 88 mV ve 81 mV daha pozitif potansiyel değerlerine kaydığı görülmüştür.



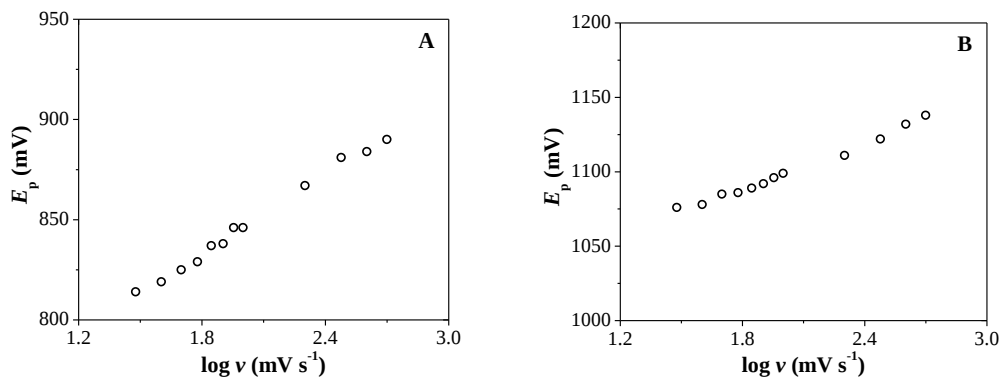
Şekil 3.34. $1,34 \times 10^{-4}$ M ropinirol'un pik 1 (A) ve pik 2 (B) için fÇDKNT/Fe₂O₃NP/KPE ile pH 6,0 fosfat tamponu içerisinde $5 - 500 \text{ mV s}^{-1}$ tarama hızlarında elde edilen dönüşümlü voltamogramlarına ait $\log v - \log i_p$ grafikleri.

pH 6,0 fosfat tamponu içerisindeki hız taraması sonuçlarına göre çizilen $E_p - \log v$ eğrilerine (Şekil 3.35) ait eğim değerleri pik 1 ve pik 2 için sırasıyla 65,49 ve 51,56 olarak bulunmuştur, buradan elde edilen doğru denklemleri,

$$E_p (\text{mV}) = 65,49 \log v (\text{mV s}^{-1}) + 715,17; r = 0,996 (n = 12) \text{ Pik 1}$$

$$E_p (\text{mV}) = 51,56 \log v (\text{mV s}^{-1}) + 995,75; r = 0,994 (n = 12) \text{ Pik 2}$$

şeklindedir.

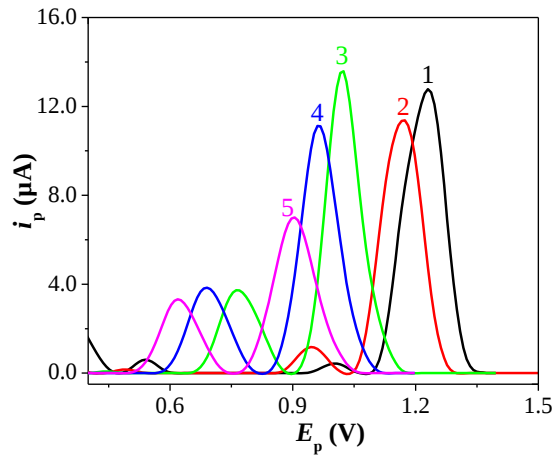


Şekil 3.35. $1,34 \times 10^{-4}$ M ropinirol'un pik 1 (A) ve pik 2 (B) için fÇDKNT/Fe₂O₃NP/KPE ile pH 6,0 fosfat tamponu içerisinde $5 - 500 \text{ mV s}^{-1}$ tarama hızlarında elde edilen dönüşümlü voltamogramlarına ait $E_p - \log i_p$ grafikleri.

3.2.2. Ropinirol'ün Modifiye Karbon Pasta Elektrot ile Yapılan Diferansiyel Puls Voltametrisi Çalışmaları

DPV tekniği kullanılarak ropinirol'ün yükseltgenme davranışı karbon pasta elektrot ile pH 2,0 – 8,0 fosfat, pH 3,7 – 5,7 asetat ve pH 9,0 – 10,0 borat tamponları içerisinde incelenmiştir.

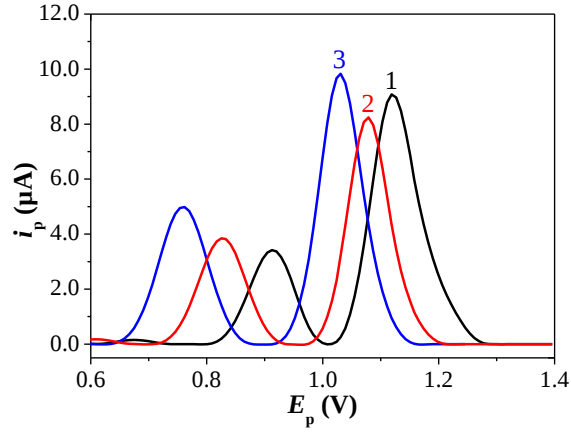
$1,68 \times 10^{-4}$ M derişimde ropinirol'ün pH 2,0 – 8,0 aralığındaki fosfat tamponları içerisinde elde edilen DP voltamogramları Şekil 3.36'da görölmektedir. Elde edilen voltamogramlarda pH 2,0'de +1230 mV'da bir pik ve +1008 mV'da daha düşük akımda ikinci bir pik gözlenmiştir. pH 3,0'da bu pikler sırasıyla +1174 mV ve +944 mV'da gözlenmiştir. pH 6,0, pH 7,0 ve pH 8,0'da her iki pikte de daha az pozitif potansiyellere kayma gözlenmiştir.



Şekil 3.36. $1,68 \times 10^{-4}$ M ropinirol'ün fÇDKNT/Fe₂O₃NP/KPE ile DPV tekniği kullanılarak fosfat tamponu içerisinde çeşitli pH değerlerinde elde edilen voltamogramları. (1) pH 2,0; (2) pH 3,0; (3) pH 6,0; (4) pH 7,0; (5) pH 8,0 fosfat tamponu.

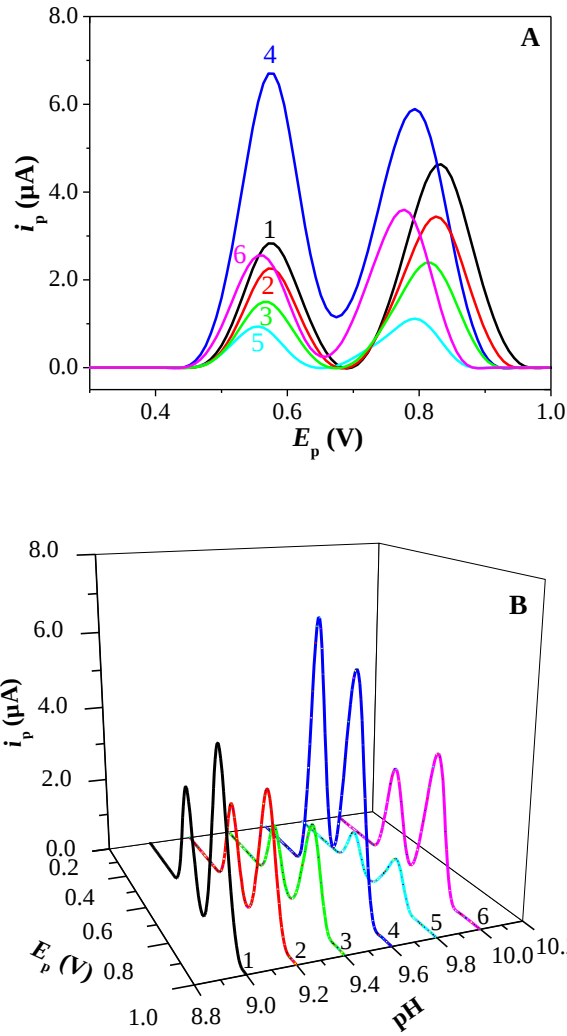
$1,68 \times 10^{-4}$ M derişimde ropinirol'ün pH 3,7 – 5,7 aralığındaki asetat tamponları içerisinde elde edilen DP voltamogramları Şekil 3.37'de görölmektedir. Elde edilen voltamogramlarda pH 3,7, pH 4,7 ve pH 5,7'de pozitif potansiyelde gözlenen ropinirol piki sırasıyla +1119 mV, +1079 mV ve +1031 mV'da

gözlenmiştir. Aynı pH değerlerinde daha az pozitif potansiyeldeki pik ise sırasıyla +912 mV, +825 mV ve +762 mV’da gözlenmiştir.



Şekil 3.37. $1,68 \times 10^{-4}$ M ropinirol’ün $f\text{ÇDKNT/Fe}_2\text{O}_3\text{NP/KPE}$ ile DPV tekniği kullanılarak asetat tamponu içerisinde çeşitli pH değerlerinde elde edilen voltamogramları. (1) pH 3,7; (2) pH 4,7; (3) pH 5,7 asetat tamponu.

$1,68 \times 10^{-4}$ M derişimde ropinirol’ün pH 9,0 – 10,0 aralığındaki borat tamponları içerisinde elde edilen DP voltamogramları Şekil 3.38’de görölmektedir. Elde edilen voltamogramlarda pH 9,0’da pozitif potansiyeldeki pik +833 mV’da gözlenmiş pH 9,6’ya kadar daha az pozitif potansiyel değerlerine kaymıştır. pH 9,8’de potansiyeli sabit kalmış, pH 10,0’da tekrar az pozitif potansiyel değerine kaymıştır.

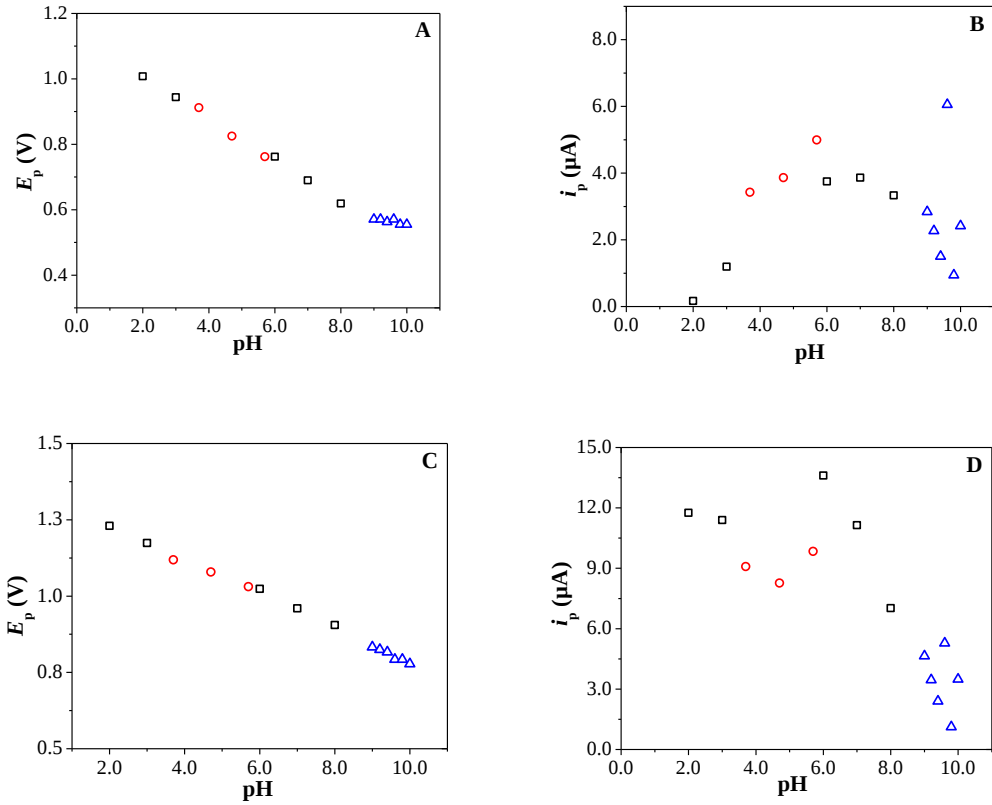


Şekil 3.38. $1,68 \times 10^{-4}$ M ropinirol'ün $f\text{CDKNT/Fe}_2\text{O}_3\text{NP/KPE}$ ile DPV tekniği kullanılarak borat tamponu içerisinde çeşitli pH değerlerinde elde edilen iki boyutlu (A) ve üç boyutlu (B) voltamogramları. (1) pH 9,0; (2) pH 9,2; (3) pH 9,4; (4) pH 9,6; (5) pH 9,8; (6) pH 10,0 borat tamponu.

DP voltametri ile yapılan pH taraması sonucunda pH değeri arttıkça gözlenen ropinirole ait iki anodik pikin de negatif potansiyellere kaydığı görülmüştür fakat pH 9,0'dan sonra bu kayma doğrusal değildir (Şekil 3.39). Pik 1 ve pik 2 için E_p – pH doğrularının denklemleri aşağıdaki gibidir:

$$E_p \text{ (mV)} = -58,24 \text{ pH} + 1111,7; r = 0,995 \text{ (pH 2,0 – 10,0) (Pik 1)}$$

$$E_p \text{ (mV)} = -56,18 \text{ pH} + 1344,0; r = 0,998 \text{ (pH 2,0 – 10,0) (Pik 2)}$$



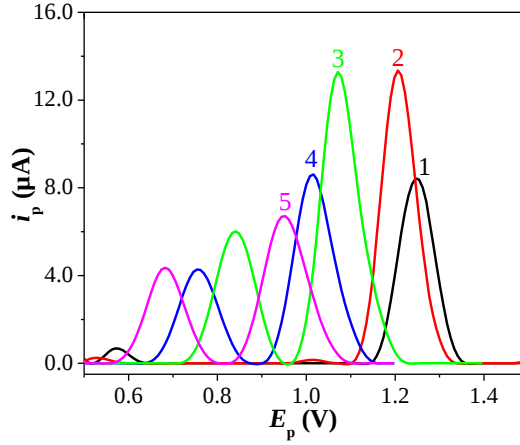
Şekil 3.39. $1,68 \times 10^{-4}$ M ropinirol'ün DP voltamogramlarına göre pik 1 (A ve B) ve pik 2 (C ve D)'ye ait pik potansiyeli ve pik akımı üzerine farklı pH değerlerinin etkisini gösteren eğriler. (Δ): Borat tamponu, ($\circ$): Asetat tamponu, ($\square$): Fosfat tamponu.

3.2.3. Ropinirol'ün Karbon Pasta Elektrot ile Yapılan Kare Dalga Voltametrisi Çalışmaları

KDV tekniği kullanılarak ropinirol'ün yükseltgenme davranışı karbon pasta elektrot ile pH 2,0 – 8,0 fosfat, pH 3,7 – 5,7 asetat ve pH 9,0 – 10,0 borat tamponları içerisinde incelenmiştir.

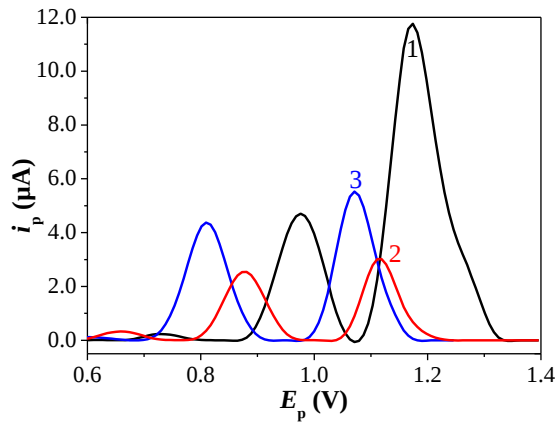
$1,68 \times 10^{-4}$ M derişimde ropinirol'ün pH 2,0 – 8,0 aralığındaki fosfat tamponları içerisinde elde edilen KD voltamogramları Şekil 3.40'ta görülmektedir. Elde edilen voltamogramlardan pH 2,0 ve pH 3,0'da sırasıyla +1246 mV ve +1206

mV’da birer pik gözlenebilirken pH 6,0, pH 7,0 ve pH 8,0’da elde edilen voltamogramlarda iki pik gözlenmiştir.



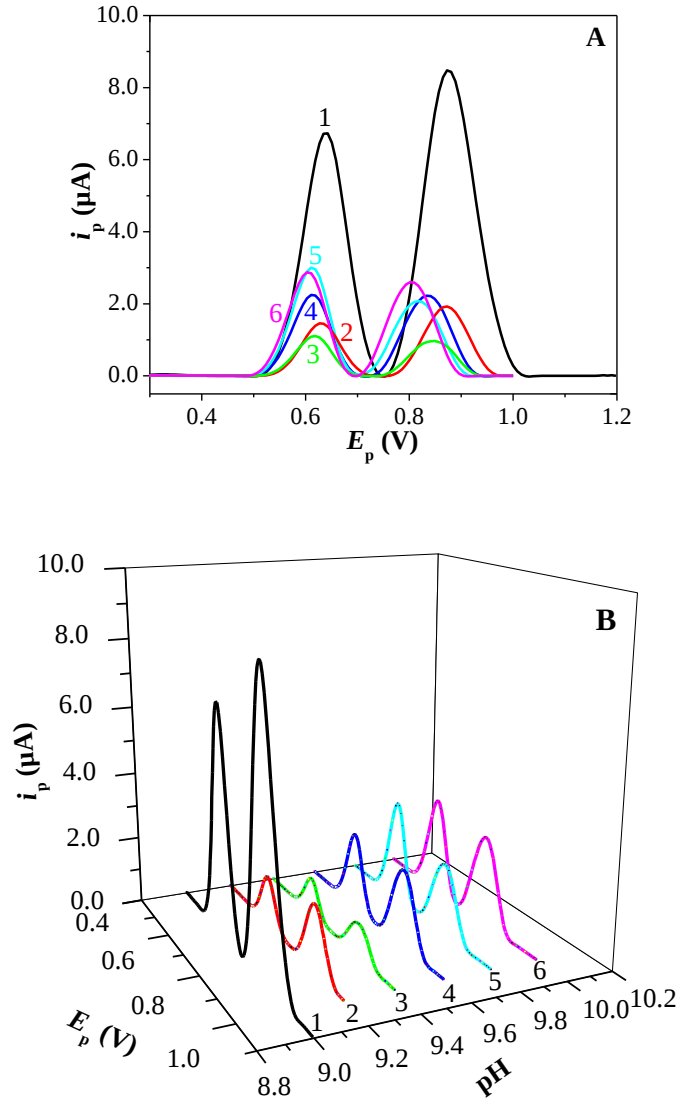
Şekil 3.40. $1,68 \times 10^{-4}$ M ropinirol’ün $f\text{ÇDKNT/Fe}_2\text{O}_3\text{NP/KPE}$ ile KDV tekniği kullanılarak fosfat tamponu içerisinde çeşitli pH değerlerinde elde edilen voltamogramları. (1) pH 2,0; (2) pH 3,0; (3) pH 6,0; (4) pH 7,0; (5) pH 8,0 fosfat tamponu.

$1,68 \times 10^{-4}$ M derişimde ropinirol’ün pH 3,7 – 5,7 aralığındaki asetat tamponları içerisinde elde edilen KD voltamogramları Şekil 3.41’de görülmektedir. Bu pH aralığında elde edilen tüm voltamogramlarda ropinirol’e ait iki pik gözlenmiştir. Pik 1, pH 3,7 – 5,7 aralığında +976 mV’dan +809 mV’a; pik 2 ise +1174 mV’dan +1071 mV’a kaymıştır.



Şekil 3.41. $1,68 \times 10^{-4}$ M ropinirol’ün $f\text{ÇDKNT/Fe}_2\text{O}_3\text{NP/KPE}$ ile KDV tekniği kullanılarak asetat tamponu içerisinde çeşitli pH değerlerinde elde edilen voltamogramları. (1) pH 3,7; (2) pH 4,7; (3) pH 5,7 asetat tamponu.

$1,68 \times 10^{-4}$ M derişimde ropinirol'ün pH 9,0 – 10,0 aralığındaki borat tamponları içerisinde elde edilen KD voltamogramları Şekil 3.42'de görölmektedir. Elde edilen voltamogramlardan pH 9,0'da +873 mV ve +643 mV'da gözlenen pikler pH 10,0'da +801 mV ve +603 mV değerlerine kaymıştır.

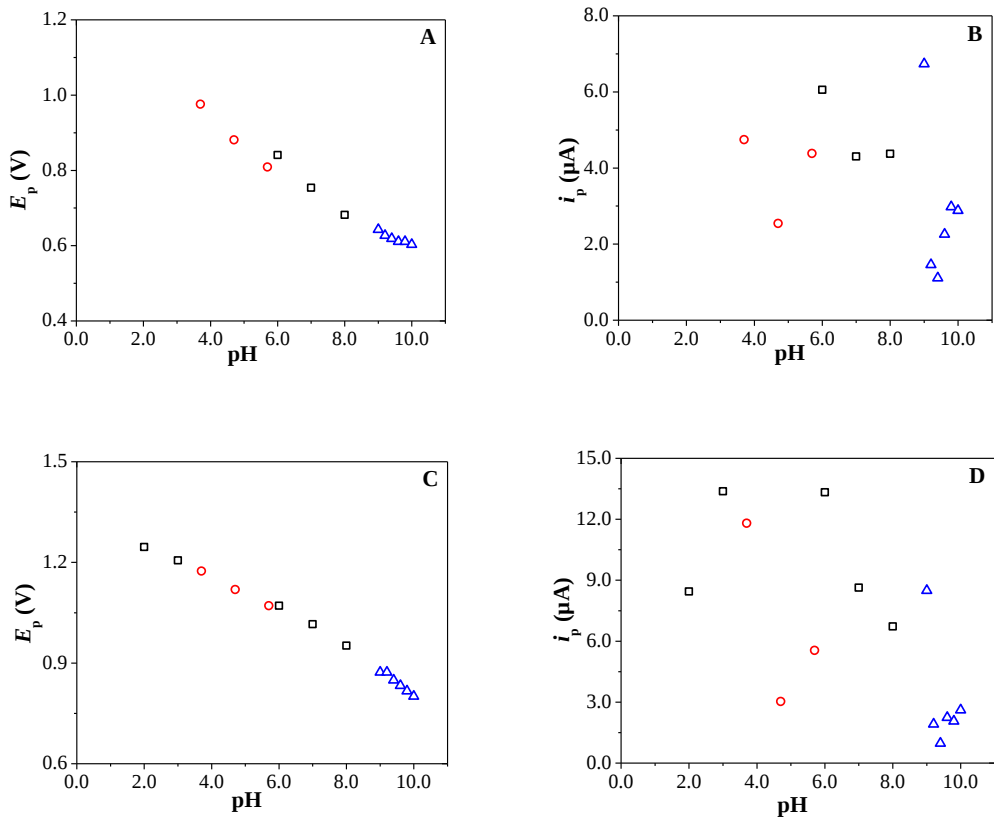


Şekil 3.42. $1,68 \times 10^{-4}$ M ropinirol'ün $f\text{ÇDKNT/Fe}_2\text{O}_3\text{NP/KPE}$ ile KDV tekniği kullanılarak borat tamponu içerisinde çeşitli pH değerlerinde elde edilen iki boyutlu (A) ve üç boyutlu (B) voltamogramları. (1) pH 9,0; (2) pH 9,2; (3) pH 9,4; (4) pH 9,6; (5) pH 9,8; (6) pH 10,0 borat tamponu.

KD voltametrisi ile yapılan pH taraması sonucunda pH değeri arttıkça gözlenen ropinirol'e ait iki anodik pikin de daha az pozitif potansiyellere kaydığı görülmüştür (Şekil 3.43). Pik 1 ve pik 2 için E_p – pH doğrularının denklemleri aşağıdaki gibidir:

$$E_p \text{ (mV)} = -57,83 \text{ pH} + 1165,2; r = 0,992 \text{ (pH } 3,7 - 10,0) \text{ (Pik 1)}$$

$$E_p \text{ (mV)} = -56,14 \text{ pH} + 1382,3; r = 0,994 \text{ (pH } 2,0 - 10,0) \text{ (Pik 2)}$$

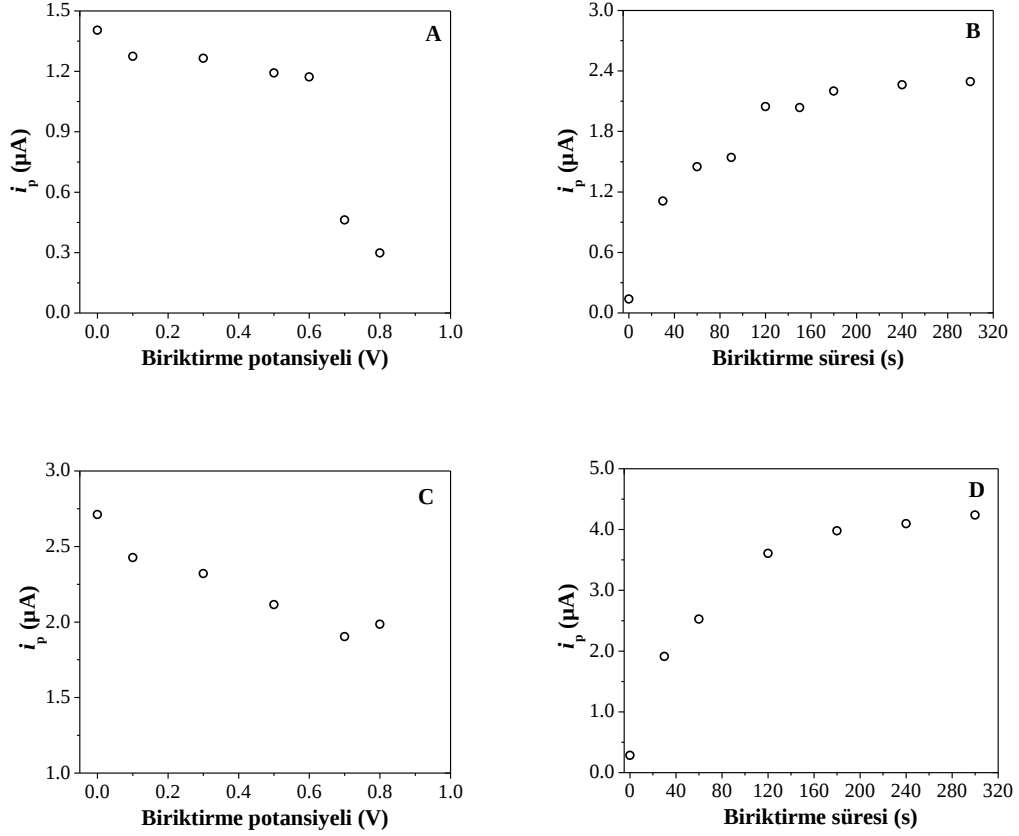


Şekil 3.43. $1,68 \times 10^{-4}$ M ropinirol'ün KD voltamogramlarına göre pik 1 (A ve B) ve pik 2 (C ve D) için pik potansiyeli ve pik akımı üzerine farklı pH değerlerinin etkisini gösteren eğriler. (Δ): Borat tamponu, (○): Asetat tamponu, (□): Fosfat tamponu.

3.2.4. Ropinirol için Modifiye Karbon Pasta Elektrot ile Yapılan Analiz Çalışmaları

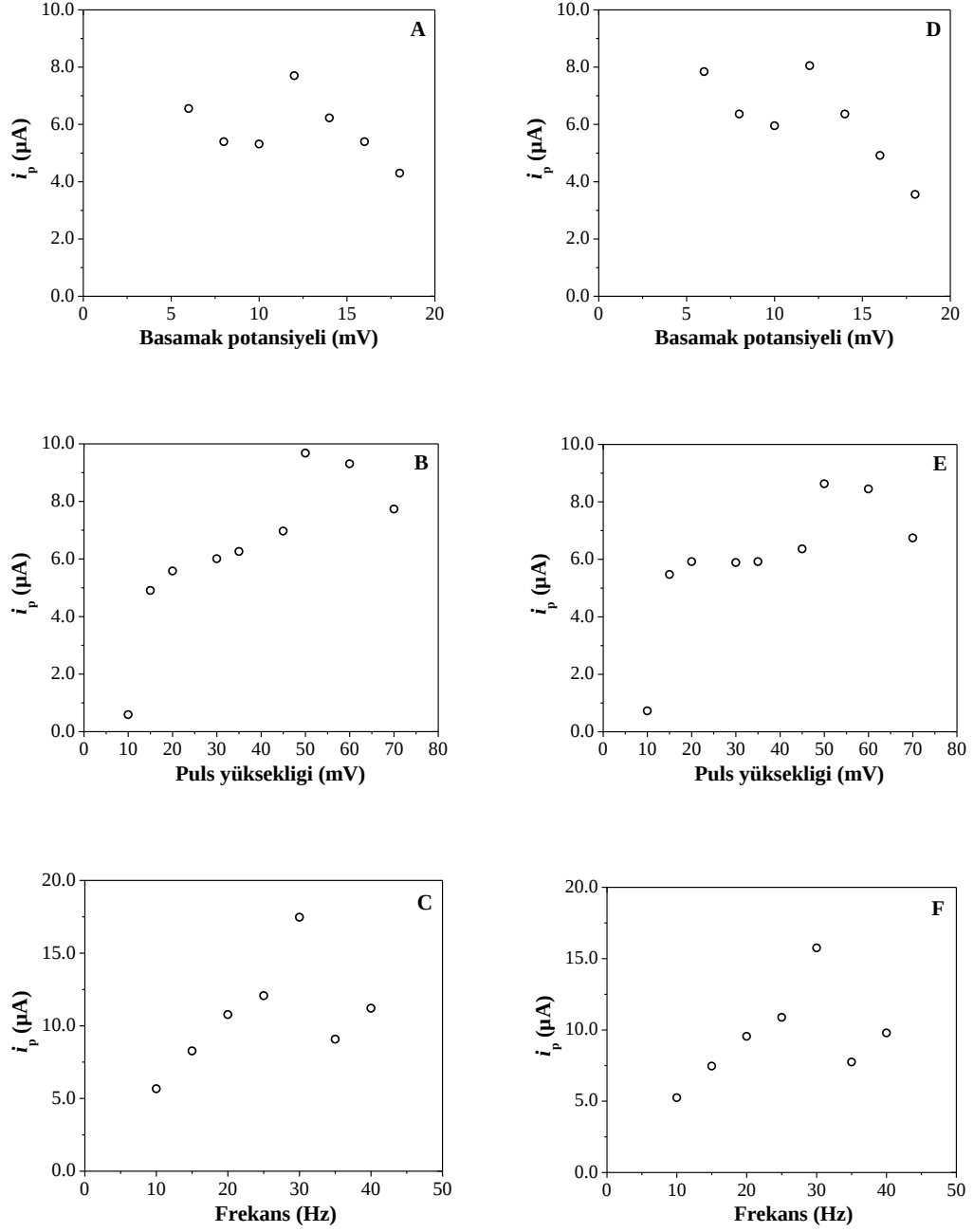
Ropinirol için camısı karbon elektrotta adsorptif sıyırma DPV (AdSDPV) ve adsorptif sıyırma KDV (AdSKDV) teknikleri kullanılarak pH 6,0 fosfat tamponu içerisinde analiz çalışmaları yapılmıştır.

AdSDPV için öncelikle biriktirme potansiyeli ve biriktirme süresi optimizasyonu yapılmıştır. Bu yöntemde biriktirme potansiyeli optimizasyonu $3,36 \times 10^{-6}$ M derişimde 60 s biriktirme süresi uygulanarak bulunmuştur. En iyi akım değerinin elde edildiği potansiyel 0 V olarak belirlendikten sonra 30 – 300 s aralığında biriktirme süresi optimizasyonu yapılmış ve en uygun değer 180 s olarak seçilmiştir (Şekil 3.44).

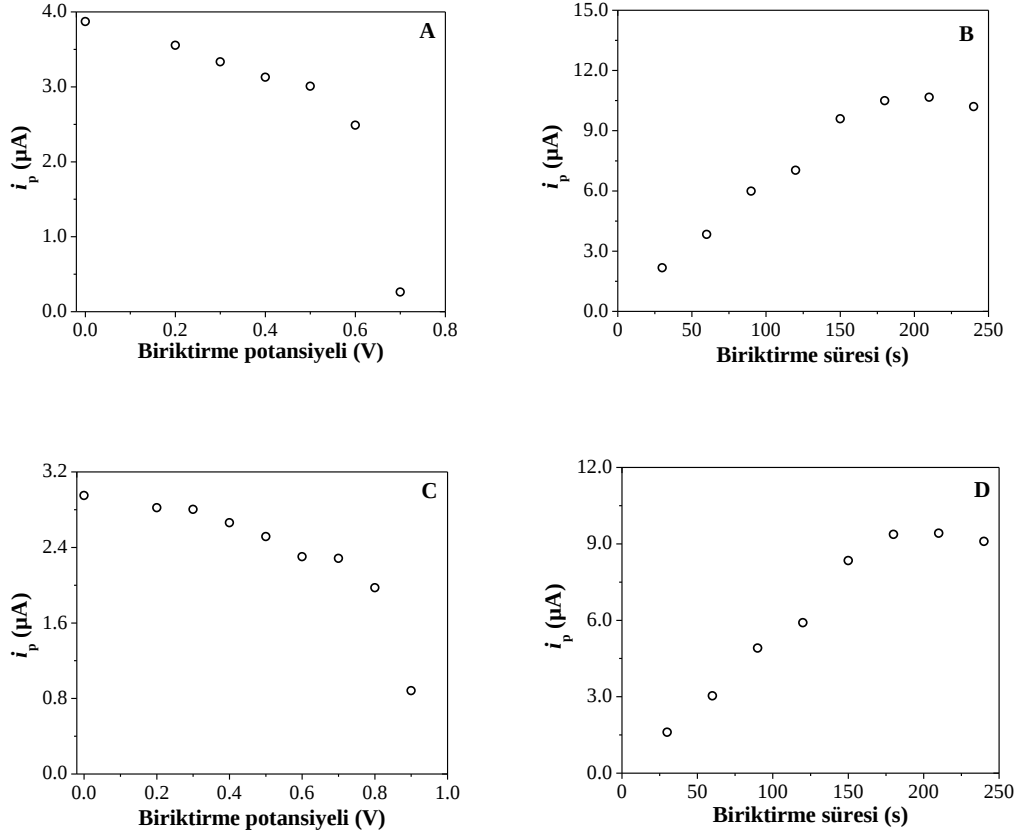


Şekil 3.44. 3,36×10⁻⁶ M ropinirol'ün AdSDPV ile elde edilen pik 1 (A ve B) pik 2 (C ve D)'ye ait biriktirme potansiyeline karşı akım (60 s) ve biriktirme süresine karşı akım (0 V) grafikleri.

Basamak potansiyeli, puls yüksekliği ve frekans parametreleri 3,36×10⁻⁵ M derişimde ropinirol kullanarak KDV ile optimize edilmiş ve en uygun değerler sırasıyla 21 mV, 50 mV ve 30 Hz olarak bulunmuştur (Şekil 3.45). Bu parametrelerin optimizasyonundan sonra biriktirme potansiyeli ve biriktirme süresi optimizasyonu yapılmıştır. AdSKDV yönteminde biriktirme potansiyeli optimizasyonu 3,36×10⁻⁷ M derişimde 60 s biriktirme süresi uygulanarak bulunmuştur. En yüksek akım değerinin elde edildiği potansiyel 0 V olarak belirlendikten sonra 30 – 240 s aralığında biriktirme süresi optimizasyonu yapılmış ve en uygun değer 180 s olarak seçilmiştir (Şekil 3.46).



Şekil 3.45. $3,36 \times 10^{-5}$ M ropinirol'ün KDV ile elde edilen pik 1 (A, B ve C) ve pik 2 (C, D ve E)'ye ait basamak potansiyeline karşı akım; puls yüksekliğine karşı akım; frekansa karşı akım grafikleri.



Şekil 3.46. $3,36 \times 10^{-7}$ M ropinirol'un AdSKDV ile elde edilen pik 1 (A ve B) ve pik 2 (C ve D)'ye ait biriktirme potansiyeline karşı akım (60 s) ve biriktirme süresine karşı akım (0 V) grafikleri.

AdSDPV ile pH 6,0 fosfat tamponu içerisinde pik 1 için $2,68 \times 10^{-8}$ – $3,36 \times 10^{-7}$ M ve pik 2 için $2,01 \times 10^{-8}$ – $6,72 \times 10^{-7}$ M derişim aralıklarında doğrusallık elde edilmiştir. AdSKDV ile pH 6,0 fosfat tamponu içerisinde her iki pik için de $2,01 \times 10^{-8}$ – $6,72 \times 10^{-7}$ M derişim aralıklarında doğrusallık elde edilmiştir. AdSDPV ile ropinirol derişimi – pik akımı için elde edilen doğru denklemleri ve korelasyon katsayısı değerleri aşağıdaki gibidir:

$$i_p (\mu A) = 2,04 \times 10^6 C (M) - 0,0313; r = 0,999 (n = 7) \text{ (Pik 1)}$$

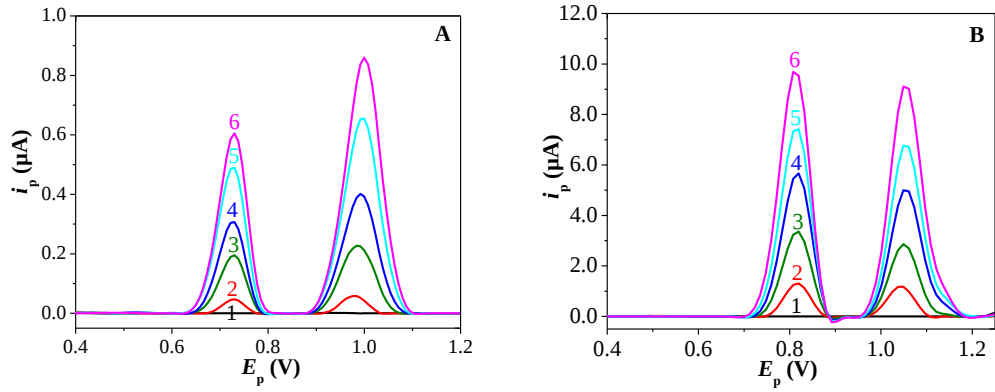
$$i_p (\mu A) = 2,25 \times 10^6 C (M) - 0,0007; r = 0,999 (n = 9) \text{ (Pik 2)}$$

AdSKDV ile ropinirol derişimi – pik akımı için elde edilen doğru denklemleri ve korelasyon katsayısı değerleri aşağıdaki gibidir:

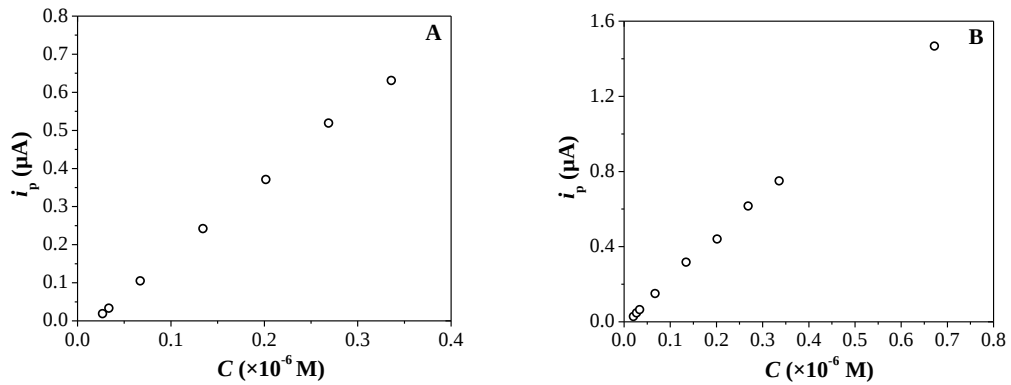
$$i_p (\mu A) = 2,65 \times 10^7 C (M) - 0,5201; r = 0,999 (n = 9) \text{ (Pik 1)}$$

$$i_p (\mu A) = 2,35 \times 10^7 C (M) - 0,5366; r = 0,998 (n = 9) \text{ (Pik 2)}$$

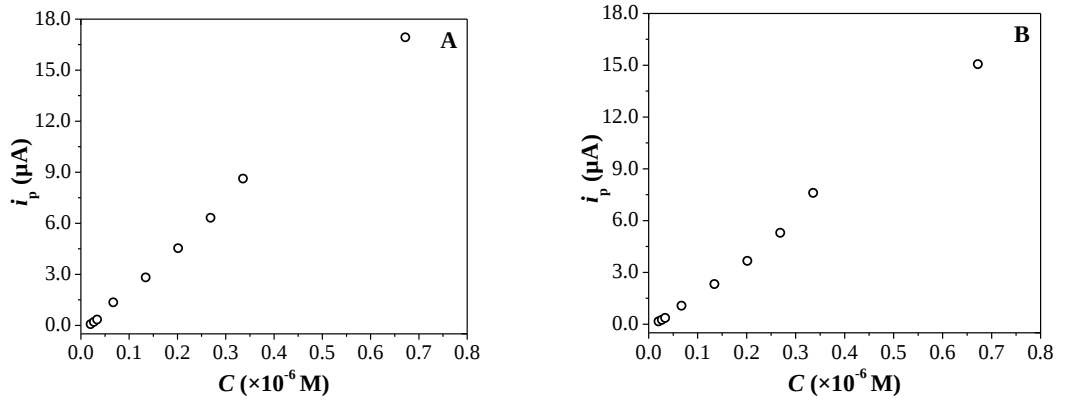
AdSDPV ve AdSKDV ile pH 6,0 fosfat tamponu içerisinde elde edilen doğrusal aralıktaki bazı derişim değerlerine ait voltamogramlar Şekil 3.47’de verilmiştir. Bu verilere ait kalibrasyon doğruları da Şekil 3.48 ve 3.49’da verilmiştir.



Şekil 3.47. Ropinirol’ün bazı derişimlerdeki AdSDPV (A) ve AdSKDV (B) ile elde edilen voltamogramları. 1) Destek; 2) $6,72 \times 10^{-8}$ M; 3) $1,34 \times 10^{-7}$ M; 4) $2,01 \times 10^{-7}$ M; 5) $2,68 \times 10^{-7}$ M; 6) $3,36 \times 10^{-7}$ M.



Şekil 3.48. Ropinirol’ün $2,01 \times 10^{-8} - 6,72 \times 10^{-7}$ M derişim aralığında pik 1 (A) ve $2,68 \times 10^{-8} - 3,36 \times 10^{-7}$ M derişim aralığında pik 2 (B)’ye ait AdSDPV tekniği ile elde edilen kalibrasyon grafikleri.



Şekil 3.49. Ropinirol için $2,01 \times 10^{-8} - 6,72 \times 10^{-7} M$ derişim aralığında pik 1 (A) ve pik 2 (B) 'ye ait AdSKDV tekniğı ile elde edilen kalibrasyon grafikleri.

AdSDPV ve AdSKDV teknikleri ile elde edilen veriler kullanılarak pH 6,0 fosfat tamponu içerisinde elde edilen kalibrasyon eğrisine ait regresyon analizi sonuçları ve hesaplanan validasyon parametreleri sırasıyla Çizelge 3.5'te özetlenmiştir. Yakalama sınırı 3 ss/m ve tayin alt sınırı 10 ss/m formülleri ile hesaplanmıştır (Özkan, 2012, 310-313). Formüllerde bulunan ss, kalibrasyonun en düşük derişimine ait üç tekrarlı ölçümün standart sapmasını, m ise kalibrasyon eğrisinin eğimini ifade etmektedir.

Çizelge 3.5. pH 6,0 fosfat tamponu içerisinde elde edilen kalibrasyon eğrisine ait regresyon analizi sonuçları ve gerekli validasyon parametreleri.

	AdSDPV		AdSKDV	
	Pik 1	Pik 2	Pik 1	Pik 2
Ölçüm potansiyeli (V)	0,730	0,976	0,820	1,049
Doğrusallık aralığı (M)	$2,68 \times 10^{-8} - 3,36 \times 10^{-7}$	$2,01 \times 10^{-8} - 6,72 \times 10^{-7}$	$2,01 \times 10^{-8} - 6,72 \times 10^{-7}$	$2,01 \times 10^{-8} - 6,72 \times 10^{-7}$
Eğim ($\mu A M^{-1}$)	$2,04 \times 10^6$	$2,25 \times 10^6$	$2,65 \times 10^7$	$2,35 \times 10^7$
Kesişim (μA)	$-3,13 \times 10^{-2}$	$-7,15 \times 10^{-4}$	$-5,20 \times 10^{-1}$	$-5,36 \times 10^{-1}$
Korelasyon katsayısı	0,999	0,999	0,999	0,998
Eğimin standart hatası	$2,67 \times 10^4$	$2,72 \times 10^4$	$3,32 \times 10^5$	$5,24 \times 10^5$
Kesişimin standart hatası	$4,95 \times 10^{-3}$	$7,47 \times 10^{-3}$	$9,10 \times 10^{-2}$	$1,44 \times 10^{-1}$
Yakalama sınırı (M)	$4,33 \times 10^{-9}$	$4,36 \times 10^{-9}$	$4,33 \times 10^{-10}$	$1,37 \times 10^{-9}$
Tayin alt sınırı (M)	$1,44 \times 10^{-8}$	$1,45 \times 10^{-8}$	$1,44 \times 10^{-9}$	$4,57 \times 10^{-9}$
Akımın gün içi tekrarlanabilirliği (%BSS)*	1,19	1,21	0,69	0,82
Potansiyelin gün içi tekrarlanabilirliği (%BSS)*	0,60	0,36	0,11	0,30
Akımın günler arası tekrarlanabilirliği (%BSS)*	1,84	1,93	1,67	1,38
Potansiyelin günler arası tekrarlanabilirliği (%BSS)*	0,49	0,93	0,16	0,62

*Akım ve potansiyel için yapılan tekraredilebilirlik çalışmaları $1,34 \times 10^{-7}$ M derişime ait 5 değerden elde edilmiştir.

3.2.5. Modifiye Karbon Pasta Elektrot Kullanılarak Geliştirilen Yöntemlerin Ropinirol İçeren Tabletlere Uygulanması ve Geri Kazanım Çalışmaları

Tablet formülasyonlarından ropinirol'ün miktar tayinini yapabilmek için Bölüm 2.4.2.3'teki işlemlere göre çözeltiler hazırlanmış ve ropinirol standart çözeltileri ile aynı koşullarda voltamogramlar elde edilmiştir. Bu voltamogramlardan okunan akım değerleri kalibrasyon denklemlerinde yerlerine yazılarak tablet içeriğindeki ropinirol miktarı hesaplanmıştır.

Tablet formülasyonu içerisinde bulunan katkı maddelerinin geliştirilen analiz yöntemleri üzerine etkisi olup olmadığını anlamak için % geri kazanım çalışmaları yapılmıştır. Bilinen miktarda hazırlanan tablet numuneleri üzerine bilinen miktarda standart ropinirol ilave edilmiş ve % geri kazanım değerleri hesaplanmıştır (Çizelge 3.6).

Çizelge 3.6. pH 6,0 fosfat tamponu içerisinde ropinirol içeren Requip® tabletlerden elde edilen analiz bulgularının sonuçları.

	AdSDPV		AdSKDV		UV- spektrofotometri
	Pik 1	Pik 2	Pik 1	Pik 2	
Etiket miktarı (mg)	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Bulunan madde miktarı (mg)*	5,18	5,02	5,14	5,08	5,04
% BSS	0,78	0,77	0,78	0,65	0,45
% BH	-3,60	-0,40	-2,8	-1,6	-0,80
Hesaplanan <i>t</i> değeri	0,04	0,49	0,04	0,04	<i>t</i> _{teorik} : 2,78
Hesaplanan <i>F</i> değeri	0,70	0,34	0,71	0,50	<i>F</i> _{teorik} : 6,39
İlave edilen standart madde miktarı (mg)	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Bulunan madde miktarı (mg)*	1,05	1,05	1,09	1,01	1,01
% Ortalama geri kazanım*	104,99	105,50	109,31	100,88	100,58
% BSS	1,57	1,18	0,82	1,14	0,28
% BH	-4,99	-5,50	-9,31	-0,88	-0,58

*5 değerden hesaplanmıştır.

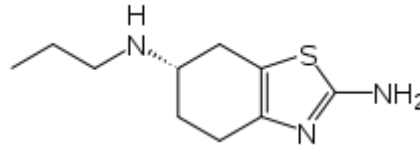
3.2.6. Modifiye Karbon Pasta Elektrot Kullanılarak Geliştirilen Yöntemler ile Yapılan Girişim Çalışmaları

Geliştirilen tekniklerin biyolojik sıvılarda bulunan bazı maddeler ve iyonlardan etkilenip etkilenmediği hakkında fikir sahibi olmak amacıyla modifiye elektrot kullanılarak girişim çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalarda $3,36 \times 10^{-7}$ M

derişimde ropinirol ve Ca^{2+} ($2,5 \times 10^{-6}$ M), Na^+ ($4,35 \times 10^{-6}$ M), K^+ ($2,5 \times 10^{-6}$ M), glikoz ($5,55 \times 10^{-7}$ M), askorbik asit ($5,67 \times 10^{-7}$ M), ürik asit ($5,94 \times 10^{-7}$ M), dopamin ($5,27 \times 10^{-7}$ M) ile ayrı ayrı pH 6,0 fosfat tamponu içerisinde çalışılmıştır. Yapılan çalışmalar pik 2 için değerlendirildiğinde AdSDPV tekniğinin Ca^{2+} , Na^+ , K^+ ve glikozdan etkilenmezken, askorbik asit, ürik asit ve dopamin'in ropinirol cevabını %10'dan fazla etkilediği gözlenmiştir. AdSKDV yönteminin Ca^{2+} , Na^+ ve K^+ 'dan etkilenmezken, glikoz, askorbik asit, ürik asit ve dopamin'in ropinirol cevabını %10'dan fazla etkilediği gözlenmiştir.

3.3. Pramipeksol'ün Camsı Karbon Elektrotta Yapılan Voltametrik Çalışmaları

Pramipeksol'ün (Şekil 3.50) camsı karbon elektrot ile voltametrik incelemesi, DV, DPV ve KDV teknikleri kullanılarak yapılmıştır.



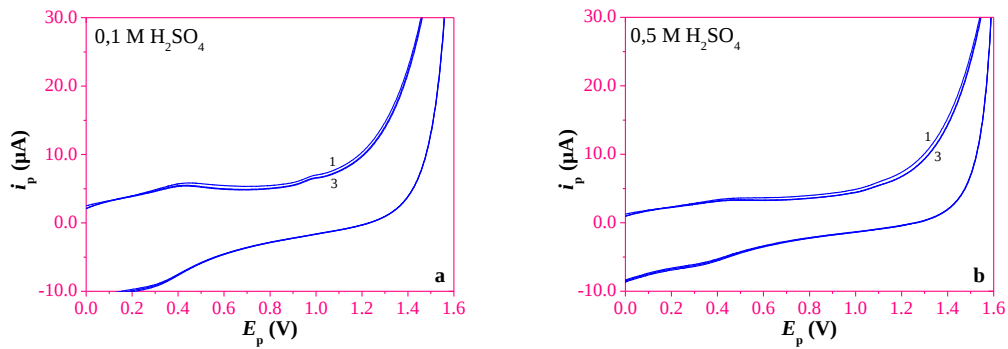
Şekil 3.50. Pramipeksol'ün kimyasal yapısı (<https://en.wikipedia.org/wiki/Pramipexole>. Erişim tarihi: 21/10/2015).

3.3.1. Pramipeksol'ün Camsı Karbon Elektrot ile Yapılan Dönüşümlü Voltametri Çalışmaları

1×10^{-5} M pramipeksol'ün yükseltgenme davranışı camsı karbon elektrot ile 0,1 M ve 0,5 M H_2SO_4 destek elektrolitleri, pH 2,0 – 12,0 BR, pH 2,0 – 8,0 fosfat ve pH 3,7 – 5,7 asetat tamponları içerisinde DV tekniği kullanılarak incelenmiştir. Ayrıca teknik 0,1 M H_2SO_4 ve pH 7,0 BR tamponu içerisinde hız taraması

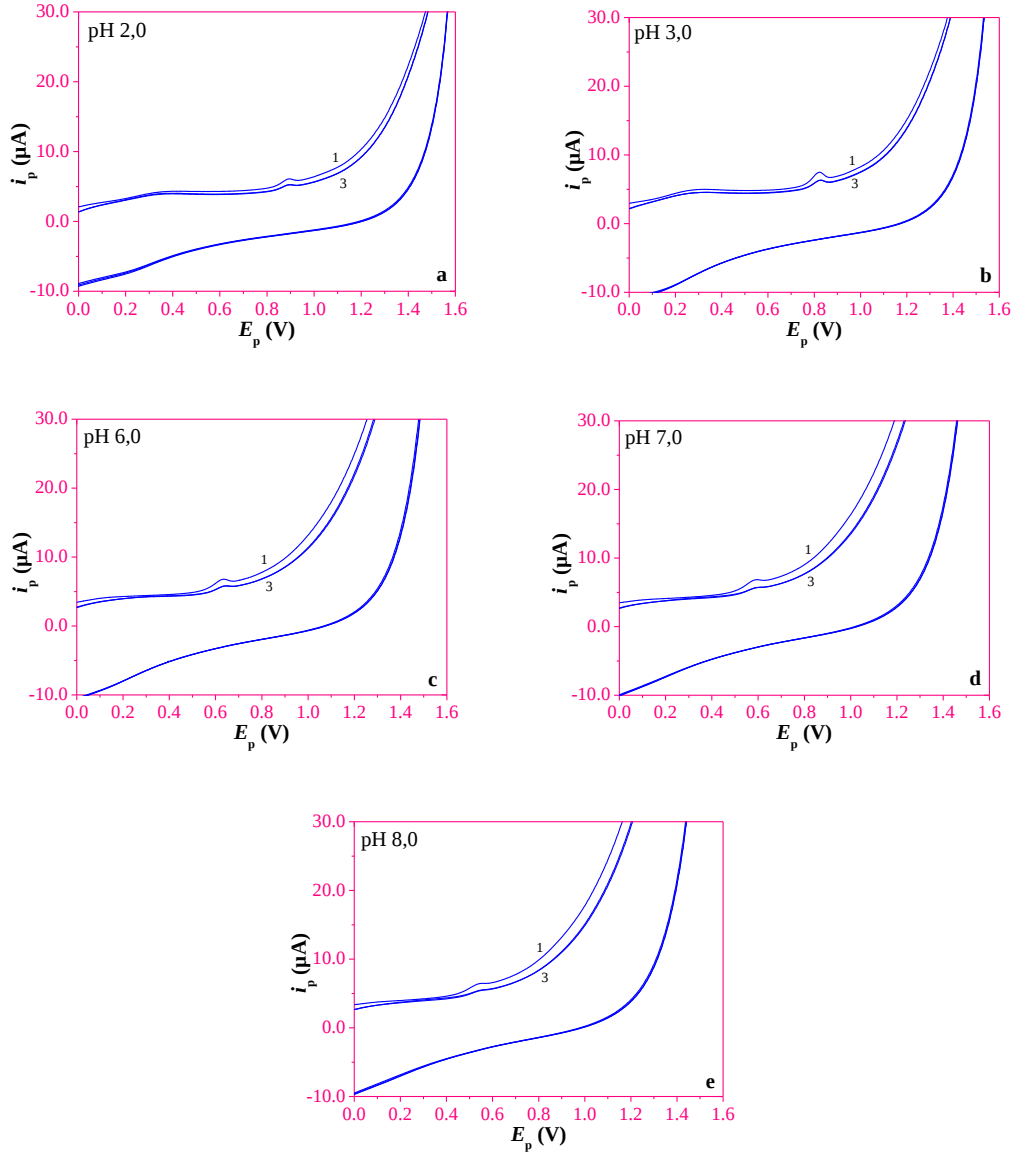
çalışmaları için de kullanılmıştır. Çalışılan pH değerlerinde elde edilen voltamogramlarda geri yönde pik içermediği görülmüştür.

1×10^{-5} M derişimde pramipeksol'ün 0,1 M ve 0,5 M H_2SO_4 içerisinde elde edilen dönüşümlü voltamogramları Şekil 3.51'de görülmektedir. Elde edilen voltamogramlarda 0,5 M H_2SO_4 içerisinde 1×10^{-5} M derişimde pramipeksol için anodik yönde herhangi bir dalga veya pik gözlenememiştir. 0,1 M H_2SO_4 içerisinde +981 mV'ta anodik pikin gözleendiği geri dönüşümsüz voltamogram elde edilmiştir.



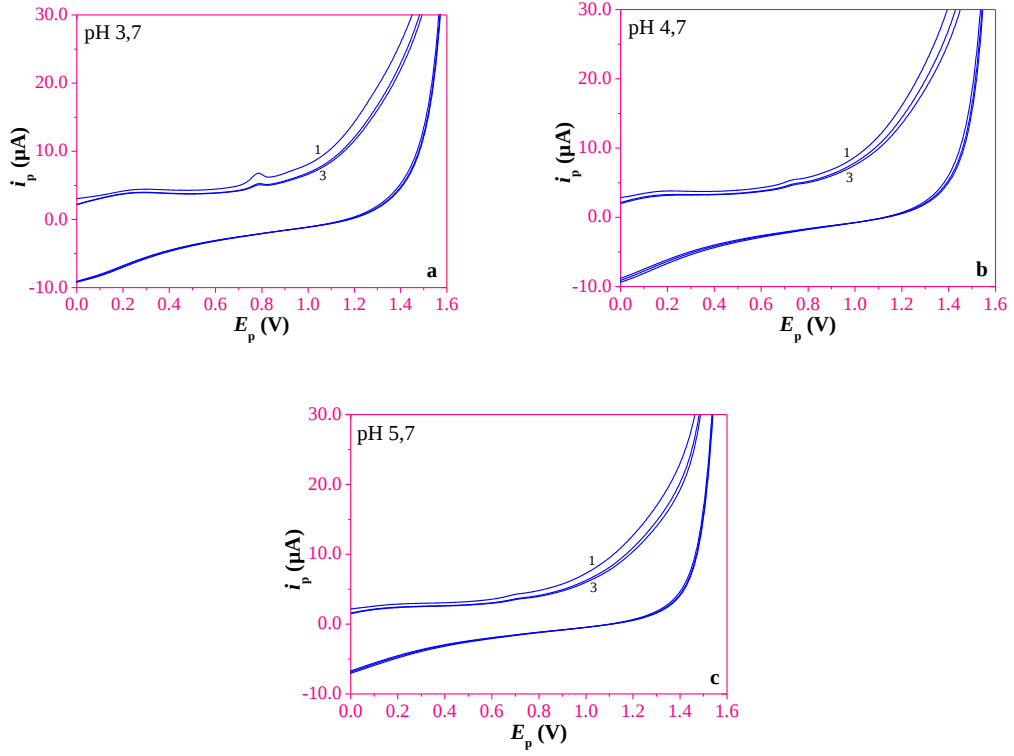
Şekil 3.51. 1×10^{-5} M pramipeksol'ün 0,1 M (a) ve 0,5 M (b) H_2SO_4 içerisinde elde edilen dönüşümlü voltamogramları. Tarama hızı: 100 mV s^{-1} .

1×10^{-5} M derişimde pramipeksol'ün pH 2,0 – 8,0 aralığındaki fosfat tamponları içerisinde elde edilen voltamogramları Şekil 3.52'de görülmektedir. Elde edilen voltamogramlar incelendiğinde pH 2,0'da +888 mV dolaylarında pik gözlenmiştir. pH 3,0'da anodik yönde +819 mV'ta elde edilen pikin pH 6,0, pH 7,0 ve pH 8,0'da sırasıyla +628 mV, +580 mV ve +531 mV değerlerine kaydığı görülmüştür.



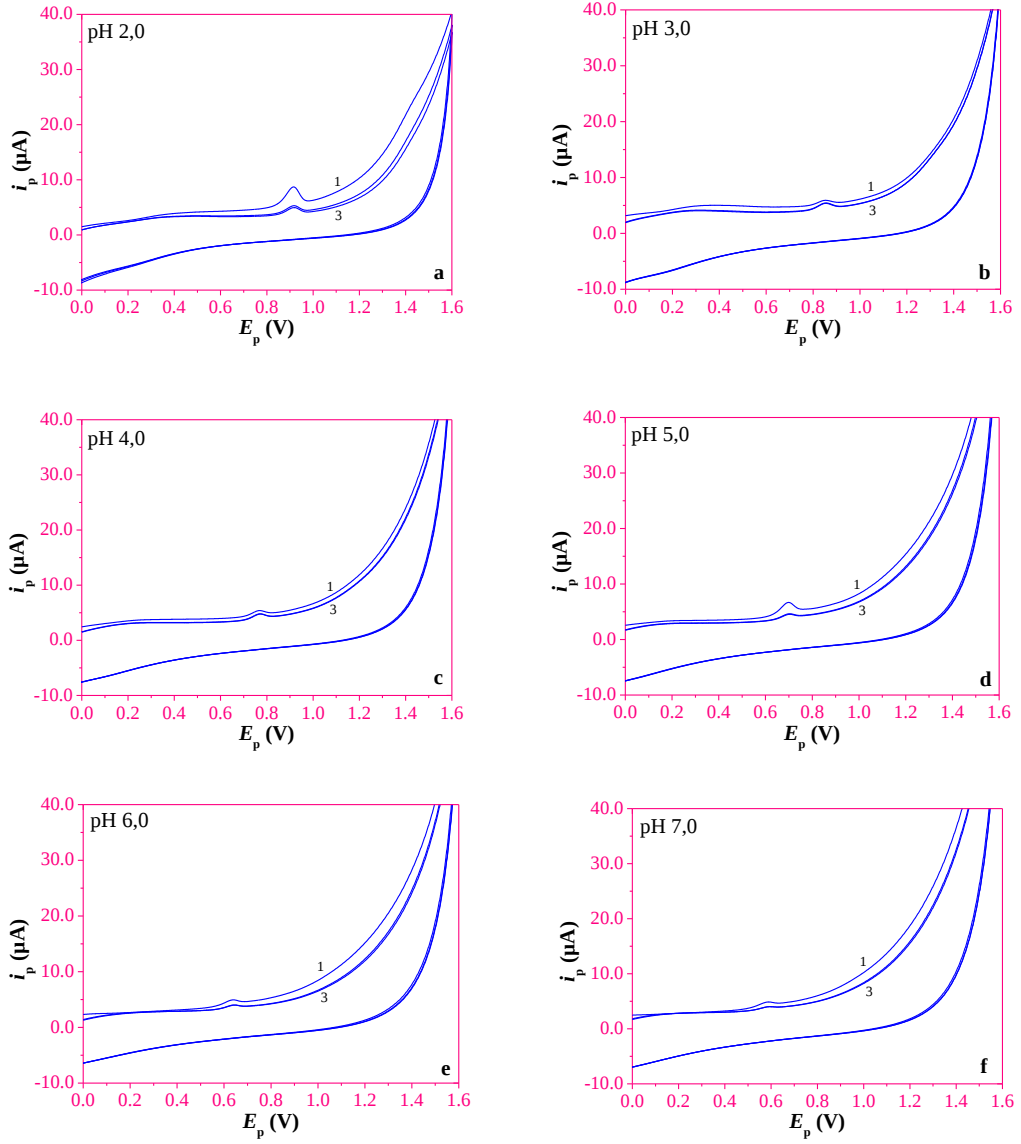
Şekil 3.52. 1×10^{-5} M pramipeksol'ün pH 2,0 (a), 3,0 (b), 6,0 (c), 7,0 (d) ve 8,0 (e) fosfat tamponları içerisinde elde edilen dönüşümlü voltamogramları. Tarama hızı: 100 mV s^{-1} .

Şekil 3.53'te 1×10^{-5} M derişimde pramipeksol'ün pH 3,7 – 5,7 aralığındaki asetat tamponları içerisinde elde edilen voltamogramları görölmektedir. Elde edilen voltamogramlardan pH 3,7'de +782 gözlenen pik, pH 4,7 ve pH 5,7'de sırasıyla +731 mV ve +700 mV değerlerine kaymıştır.

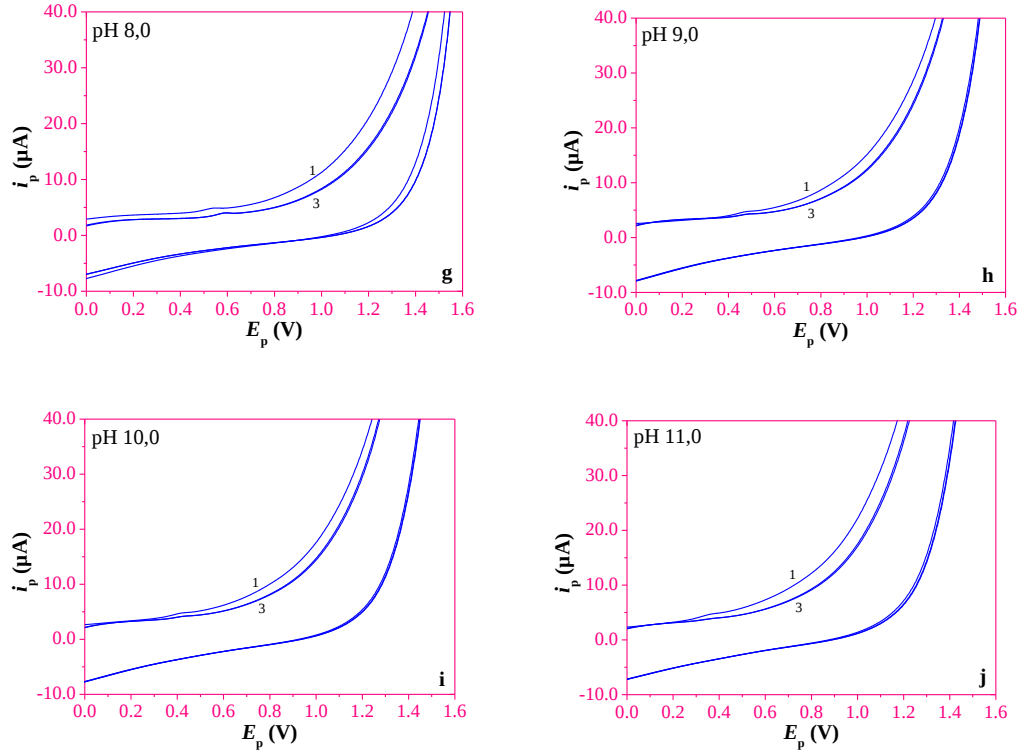


Şekil 3.53. 1×10^{-5} M pramipeksol'ün pH 3,7 (a), 4,7 (b) ve 5,7 (c) asetat tamponları içerisinde elde edilen dönüşümlü voltamogramları. Tarama hızı: 100 mV s^{-1} .

1×10^{-5} M derişimde pramipeksol'ün pH 2,0 – 12,0 aralığındaki BR tamponları içerisinde elde edilen dönüşümlü voltamogramları Şekil 3.54'te görülmektedir. Voltamogramlar incelendiğinde pH 2,0'da +914 mV dolaylarında gözlenen pik ikinci ve sonraki devirlerde küçülmüştür. pH 3,0'da pik +848 mV'a kaymıştır. pH 4,0'da elde edilen voltamogram incelendiğinde +764 mV'a, pH 5,0'da +697 mV'a, pH 6,0'da +633 mV'a, pH 7,0'da +590 mV'a kaymış ve ikinci devirlerde hemen hemen aynı potansiyellerde gözlenmiştir. pH 8,0'da ise +550 mV'a kayan pik, ikinci ve üçüncü devirlerde +595 mV'de gözlenmiştir. pH 9,0, pH 10,0 ve pH 11,0'da sırasıyla +480 mV, +419 mV ve +351 mV'da gözlenen pik pH 12,0'da pramipeksol'ün çalışılan 1×10^{-5} M derişiminde gözlenememiştir.



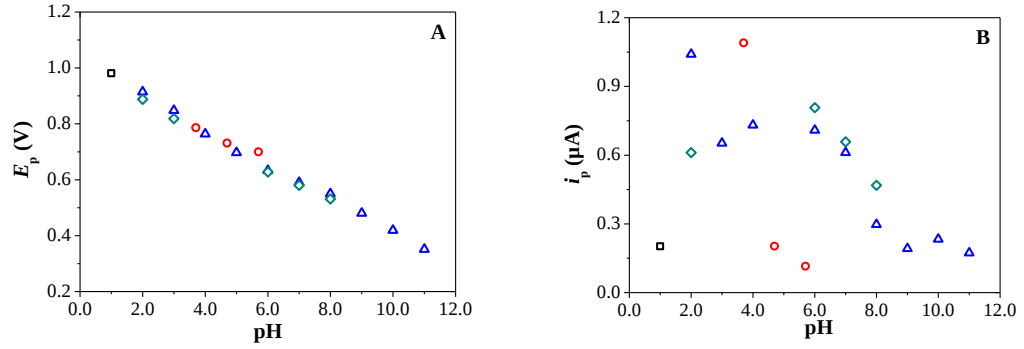
Şekil 3.54. 1×10^{-5} M pramipeksol'ün pH 2,0 (a), 3,0 (b), 4,0 (c), 5,0 (d), 6,0 (e), 7,0 (f), 8,0 (g), 9,0 (h), 10,0 (i) ve 11,0 (j) BR tamponları içerisinde elde edilen dönüşümlü voltamogramları. Tarama hızı: 100 mV s^{-1} .



Şekil 3.54. Devam. 1×10^{-5} M pramipeksol'ün pH 2,0 (a), 3,0 (b), 4,0 (c), 5,0 (d), 6,0 (e), 7,0 (f), 8,0 (g), 9,0 (h), 10,0 (i) ve 11,0 (j) BR tamponları içerisinde elde edilen dönüşümlü voltamogramları. Tarama hızı: 100 mV s^{-1} .

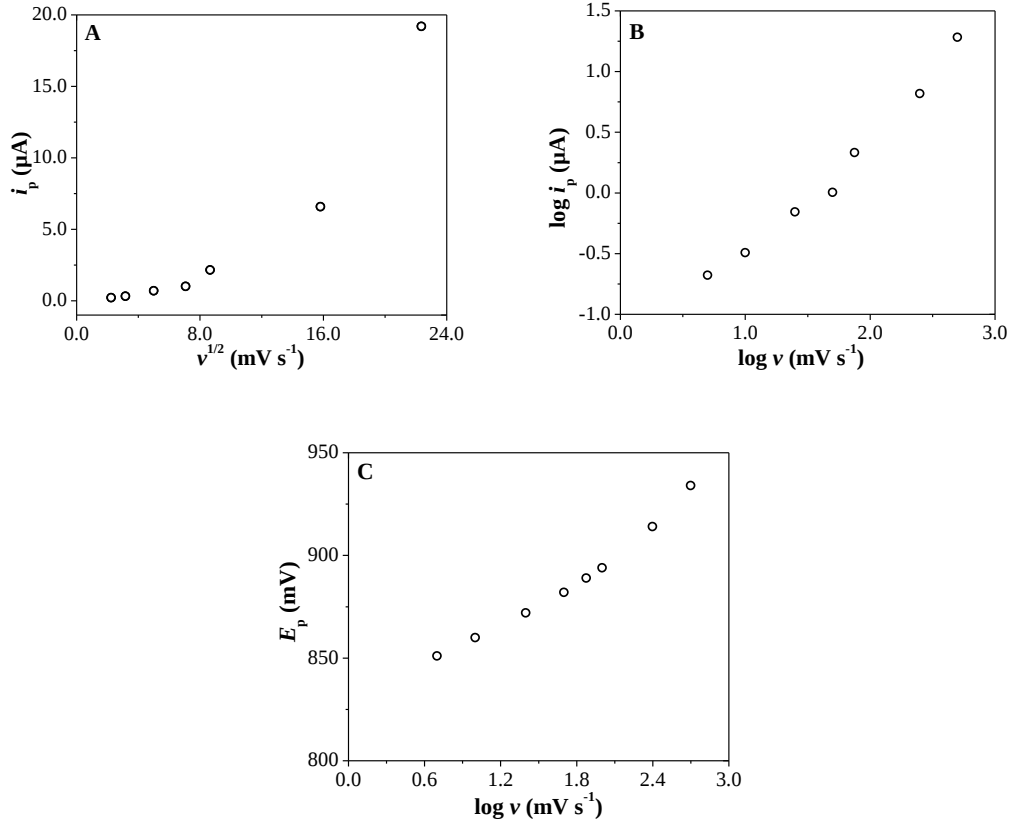
DV ile yapılan pH taraması sonucunda pH değeri arttıkça pramipeksol'e ait pikin daha az pozitif potansiyellere kaydığı görülmüştür (Şekil 3.55). DV ile elde edilen $E_p - \text{pH}$ doğru denklemi aşağıdaki gibidir:

$$E_p (\text{mV}) = -62,31 \text{ pH} + 1026,9; r = 0,998 (\text{pH } 1,0 - 11,0)$$



Şekil 3.55. 1×10^{-5} M pramipeksol'ün farklı pH değerlerinin dönüşümlü voltamogramlara göre pik potansiyeli (A) ve pik akımı (B) üzerine etkisini gösteren eğriler. Tarama hızı: 100 mV/s. (Δ): BR tamponu, ($\circ$): Asetat tamponu, ($\square$): H_2SO_4 , ($\diamond$): Fosfat tamponu.

Pramipeksol'ün pH 2,0 BR tamponu içerisinde 1×10^{-5} M derişimde farklı tarama hızlarındaki voltamogramları $5 - 500 \text{ mV s}^{-1}$ aralığında kaydedilmiştir. $5 - 500 \text{ mV s}^{-1}$ aralığında tarama hızının kare kökü ile pik akımı arasındaki ilişki Şekil 3.56A'da görölmektedir.



Şekil 3.56. pH 2,0 BR tamponu içinde 1×10^{-5} M pramipeksol'ün 5 – 500 $mV s^{-1}$ aralığında tarama hızının kare kökü ile pik akımı (A), tarama hızının logaritması ile pik akımının logaritması (B) ve tarama hızının logaritması ile pik potansiyeli (C) arasındaki ilişkiyi gösteren eğriler.

Aynı ortamda $\log v - \log i_p$ eğrisinin (Şekil 3.56B) eğim değeri 0,970 olarak bulunmuştur, buradan elde edilen doğru denklemi,

$$\log i_p (\mu A) = 0,970 \log v (mV s^{-1}) - 1,4713; r = 0,989 (n = 7)$$

olarak bulunmuştur.

Bu değerin teorik değer olan 1'e yakın olması reaksiyonun adsorpsiyon kontrollü olduğunu göstermektedir (Laviron ve ark., 1980). 5 – 500 $mV s^{-1}$ tarama hızı aralığında potansiyelin, hız artışıyla birlikte 83 mV daha pozitif potansiyel değerlerine kaydığı görülmüştür.

pH 2,0 BR tamponu içerisindeki hız taraması sonuçlarına göre çizilen $E_p - \log v$ eğrisine (Şekil 3.56C) ait eğim değeri 40,09 olarak bulunmuştur, buradan elde edilen doğru denklemi,

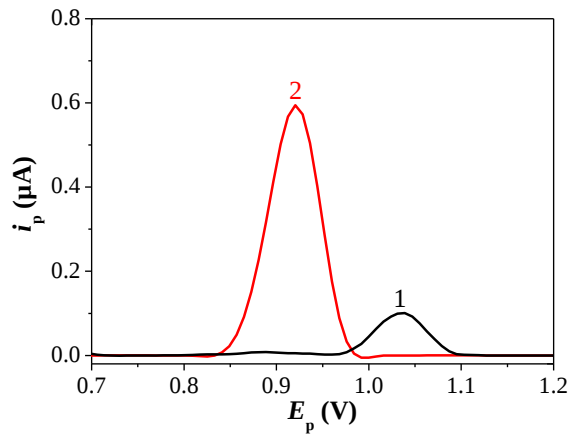
$$E_p (\text{mV}) = 40,09 \log v (\text{mV s}^{-1}) + 818,0; r = 0,986 (n = 8)$$

şeklindedir.

3.3.2. Pramipeksol'ün Camısı Karbon Elektrot ile Yapılan Diferansiyel Puls Voltametrisi Çalışmaları

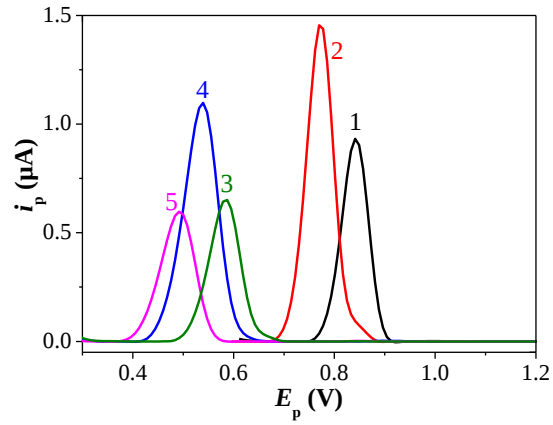
DPV tekniği kullanılarak 1×10^{-5} M pramipeksol'ün yükseltgenme davranışı camısı karbon elektrot ile 0,1 M ve 0,5 M H_2SO_4 , pH 2,0 – 12,0 BR, pH 2,0 – 8,0 fosfat ve pH 3,7 – 5,7 asetat tamponları içerisinde incelenmiştir.

1×10^{-5} M derişimde pramipeksol'ün 0,1 M ve 0,5 M H_2SO_4 içerisinde elde edilen DP voltamogramları Şekil 3.57'de görülmektedir. Elde edilen voltamogramlarda 0,5 M ve 0,1 M H_2SO_4 içerisinde sırasıyla +1039 mV ve +920 mV'da birer pik gözlenmiştir.



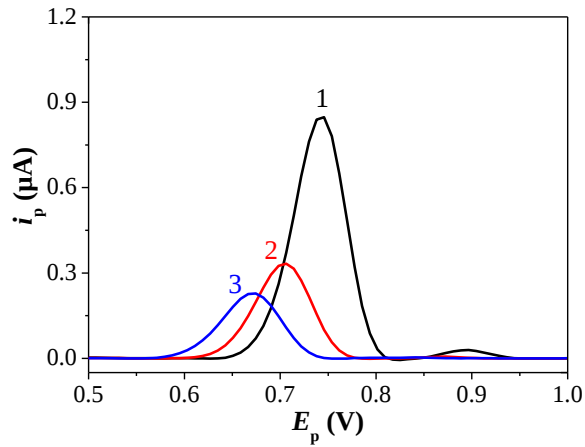
Şekil 3.57. 1×10^{-5} M pramipeksol'ün 0,5 M (1) ve 0,1 M (2) H_2SO_4 içerisinde elde edilen DP voltamogramları.

1×10^{-5} M derişimde pramipeksolün pH 2,0 – 8,0 aralığındaki fosfat tamponları içerisinde elde edilen DP voltamogramları Şekil 3.58’de görölmektedir. Elde edilen voltamogramlar incelendiğinde tüm fosfat tamponları içerisinde pramipeksol’e ait tek bir pik gözlenmiştir. pH 2,0’da +841 mV’da gözlenen bu pik pH 3,0, pH 6,0, pH 7,0 ve pH 8,0’da sırasıyla +770 mV, +587 mV, +540 mV ve +492 mV’da gözlenmiştir.



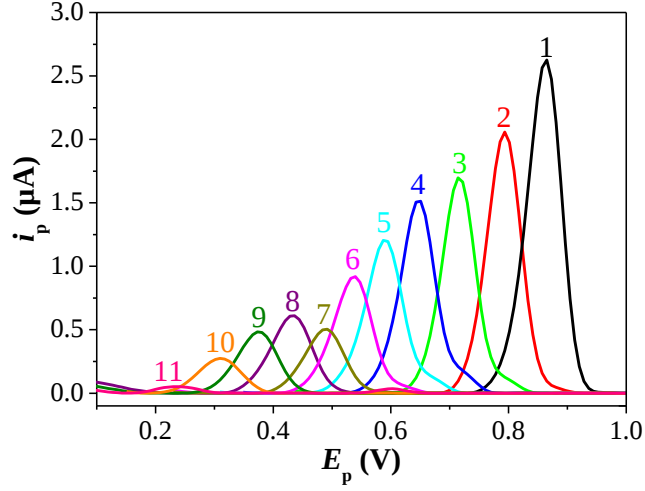
Şekil 3.58. 1×10^{-5} M pramipeksol’ün pH 2,0 (1), 3,0 (2), 6,0 (3), 7,0 (4) ve 8,0 (5) fosfat tamponları içerisinde elde edilen DP voltamogramları.

1×10^{-5} M derişimde pramipeksolün pH 3,7 – 5,7 aralığındaki asetat tamponları içerisinde elde edilen DP voltamogramları Şekil 3.59’da görölmektedir. Elde edilen voltamogramlarda pH 3,7, pH 4,7 ve pH 5,7’de sırasıyla +746 mV, +706 mV ve +674 mV’da pik gözlenmiştir.



Şekil 3.59. 1×10^{-5} M pramipeksol’ün pH 3,7 (1), 4,7 (2) ve 5,7 (3) asetat tamponları içerisinde elde edilen DP voltamogramları.

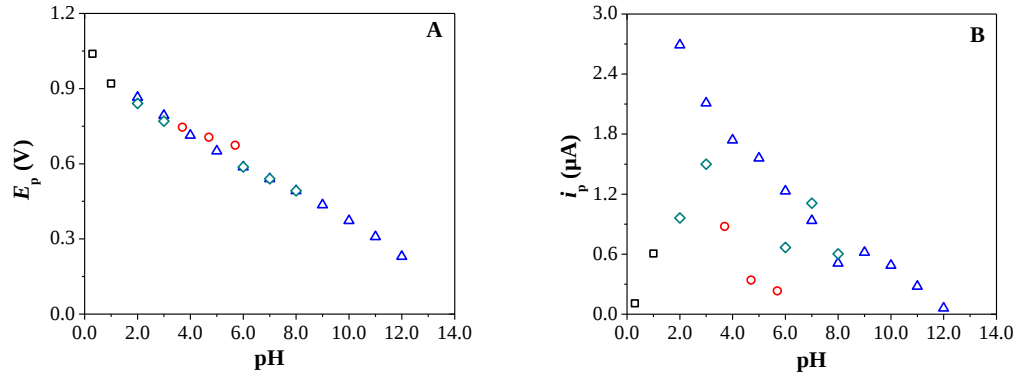
1×10^{-5} M derişimde pramipeksol'ün pH 2,0 – 12,0 aralığındaki BR tamponları içerisinde elde edilen DP voltamogramları Şekil 3.60'da görölmektedir. Voltamogramlar incelendiğinde pH 2,0'de +865 mV dolaylarında gözlenen pik pH 3,0'da pik +793 mV'a, pH 4,0'da +714 mV'a ve pH 12,0'da +230 mV'a doğrusal olarak kaymıştır.



Şekil 3.60. 1×10^{-5} M pramipeksol'ün pH 2,0 (1), 3,0 (2), 4,0 (3), 5,0 (4), 6,0 (5), 7,0 (6), 8,0 (7), 9,0 (8), 10,0 (9), 11,0 (10) ve 12,0 (11) BR tamponları içerisinde elde edilen DP voltamogramları.

DP voltametrisi ile yapılan pH taraması sonucunda pH değeri arttıkça pramipeksol'e ait pikin daha az pozitif potansiyellere kaydığı görölmüştür (Şekil 3.61). DP voltametrisi ile elde edilen E_p – pH doğru denklemi aşağıdaki gibidir:

$$E_p \text{ (mV)} = -60,99 \text{ pH} + 972,3; r = 0,998 \text{ (pH 1,0 – 12,0)}$$

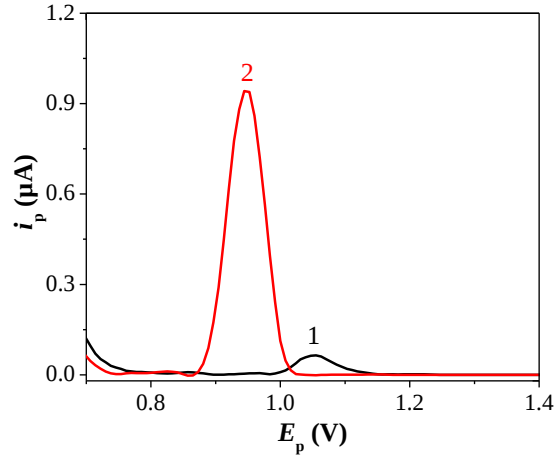


Şekil 3.61. 1×10^{-5} M pramipeksol'ün farklı pH değerlerinde elde edilen DP voltamogramlarına göre pik potansiyeli (A) ve pik akımı (B) üzerine etkisini gösteren eğriler. (Δ): BR tamponu, (○): Asetat tamponu, (□): H₂SO₄, (◇): Fosfat tamponu.

3.3.3. Pramipeksol'ün Camsı Karbon Elektrot ile Yapılan Kare Dalga Voltametrisi Çalışmaları

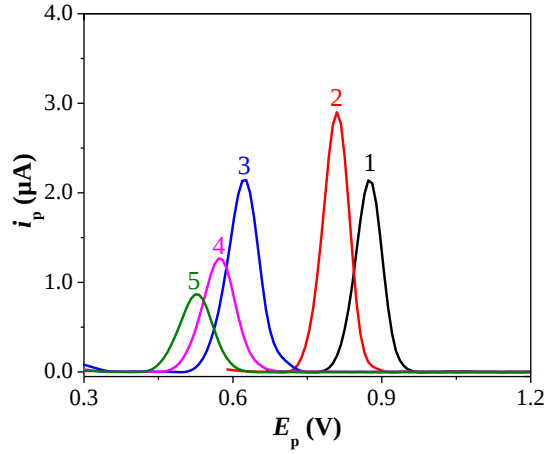
KDV tekniği kullanılarak 1×10^{-5} M pramipeksol'ün yükseltgenme davranışı camsı karbon elektrot ile 0,1 M ve 0,5 M H₂SO₄, pH 2,0 – 12,0 BR, pH 2,0 – 8,0 fosfat ve pH 3,7 – 5,7 asetat tamponları içerisinde incelenmiştir.

1×10^{-5} M derişimde pramipeksol'ün 0,1 M ve 0,5 M H₂SO₄ içerisinde elde edilen KD voltamogramları Şekil 3.62'de görülmektedir. Elde edilen voltamogramlarda 0,1 M ve 0,5 M H₂SO₄ içerisinde sırasıyla +1053 mV ve +944 mV'da bir pik gözlenmiştir.



Şekil 3.62. 1×10^{-5} M pramipeksol'ün 0,5 M H_2SO_4 (1) ve 0,1 M H_2SO_4 (2) içerisinde elde edilen KD voltamogramları.

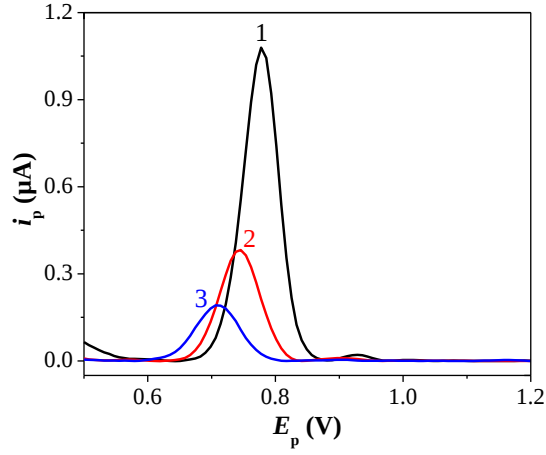
1×10^{-5} M derişimde pramipeksol'ün pH 2,0 – 8,0 aralığındaki fosfat tamponları içerisinde elde edilen KD voltamogramları Şekil 3.63'te görölmektedir. Elde edilen voltamogramlar incelendiğinde pH 2,0'da +873 mV dolaylarında pik gözlenmiştir. pH 3,0, pH 6,0, pH 7,0 ve pH 8,0'da bu pik sırasıyla +809 mV, +627 mV, +571 mV ve +1054 mV değerlerine kaymıştır.



Şekil 3.63. 1×10^{-5} M pramipeksol'ün pH 2,0 (1), 3,0 (2), 6,0 (3), 7,0 (4) ve 8,0 (5) fosfat tamponları içerisinde elde edilen KD voltamogramları.

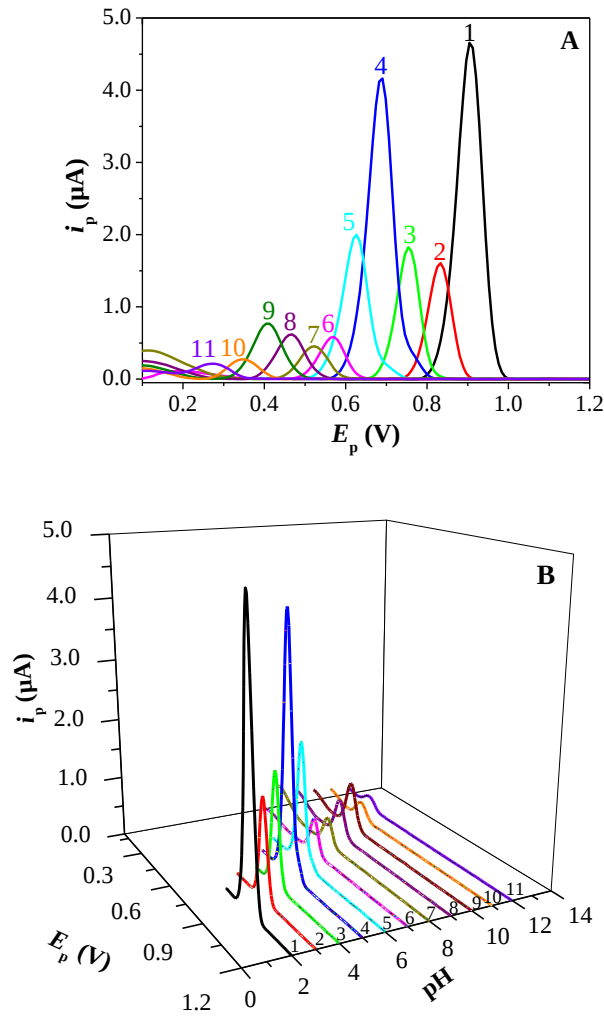
1×10^{-5} M derişimde pramipeksol'ün pH 3,7 – 5,7 aralığındaki asetat tamponları içerisinde elde edilen KD voltamogramları Şekil 3.64'te görölmektedir.

Elde edilen voltamogramlarda pH 3,7, pH 4,7 ve pH 5,7’de sırasıyla +778 mV, +746 mV ve +706 mV’da pik gözlenmiştir.



Şekil 3.64. 1×10^{-5} M pramipeksol’ün pH 3,7 (1), 4,7 (2) ve 5,7 (3) asetat tamponları içerisinde elde edilen KD voltamogramları.

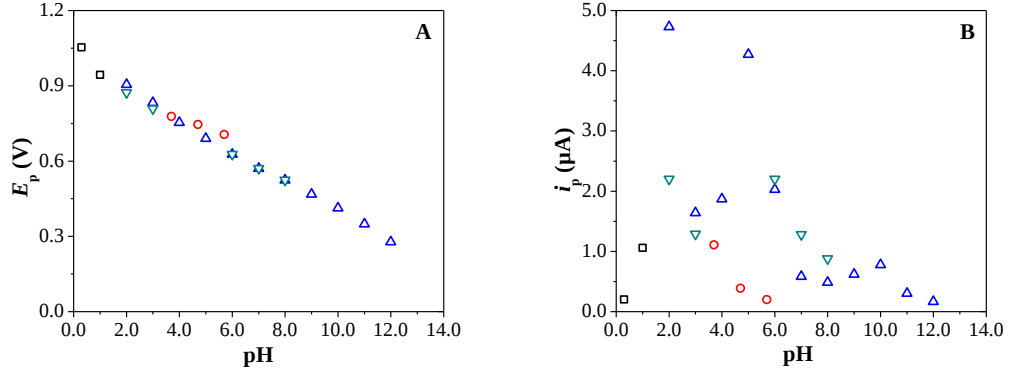
1×10^{-5} M derişimde pramipeksol’ün pH 2,0 – 12,0 aralığındaki BR tamponları içerisinde elde edilen KD voltamogramları Şekil 3.65’te görölmektedir. Voltamogramlar incelendiğinde pH 2,0’da +905 mV’da gözlenen pik, pH 3,0’da pik +833 mV’a, pH 4,0’da +754 mV’a ve pH 12,0’da +278 mV’a kaymıştır.



Şekil 3.65. 1×10^{-5} M pramipeksol'ün pH 2,0 (1), 3,0 (2), 4,0 (3), 5,0 (4), 6,0 (5), 7,0 (6), 8,0 (7), 9,0 (8), 10,0 (9), 11,0 (10) ve 12 (11) BR tamponları içerisinde elde edilen iki boyutlu (A) ve üç boyutlu (B) KD voltamogramları.

KD voltametrisi ile yapılan pH taraması sonucunda pH değeri arttıkça pramipeksol'e ait yükseltgenme pikinin daha az pozitif potansiyellere kaydığı görülmüştür (Şekil 3.66). KD voltametrisi ile elde edilen E_p – pH doğru denklemi aşağıdaki gibidir:

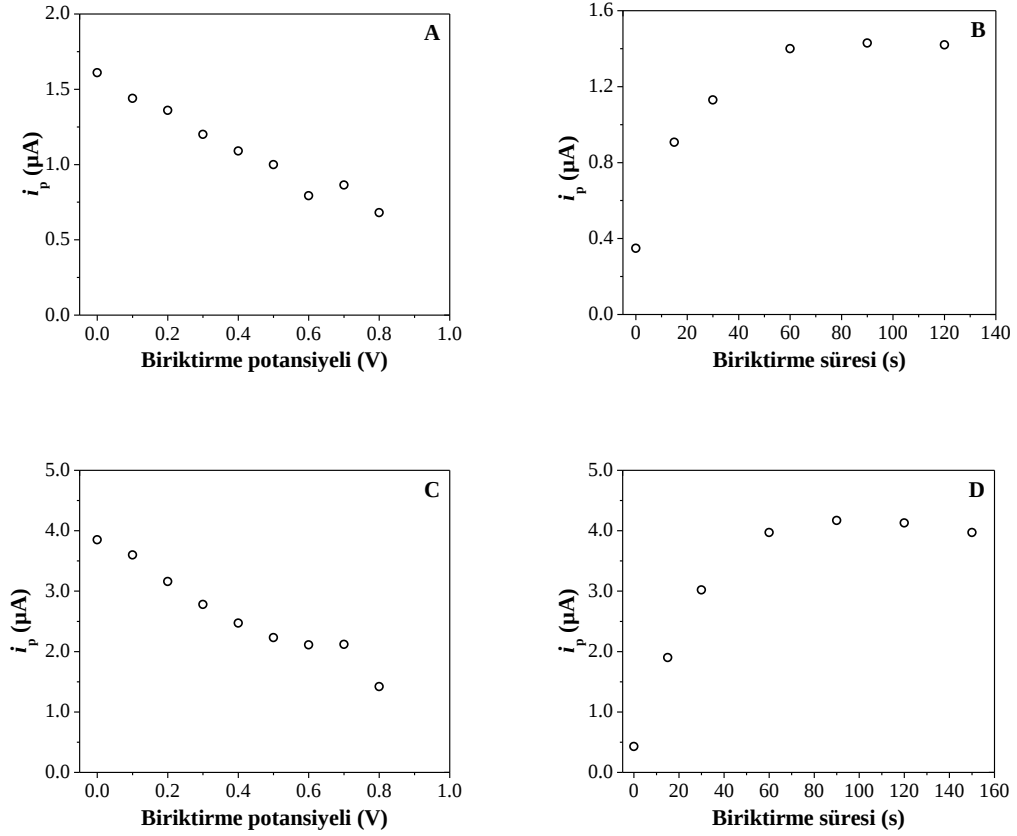
$$E_p \text{ (mV)} = -60,26 \text{ pH} + 1004,4; r = 0,998 \text{ (pH 1,0 – 12,0)}$$



Şekil 3.66. 1×10^{-5} M pramipeksol'ün farklı pH değerlerinin KD voltamogramlarına göre pik potansiyeli (A) ve pik akımı (B) üzerine etkisini gösteren eğriler. (Δ): BR tamponu, (○): Asetat tamponu, (□): H₂SO₄, (◇): Fosfat tamponu.

3.3.4. Pramipeksol için Camsı Karbon Elektrot ile Yapılan Analiz Çalışmaları

Pramipeksol için camsı karbon elektrotta AdSDPV ve AdSKDV teknikleri kullanılarak pH 2,0 BR tamponu içerisinde analiz çalışmaları yapılmıştır. AdSDPV ve AdSKDV teknikleri için pH 2,0 BR tamponu içerisinde biriktirme potansiyeli ve biriktirme süresi çalışmaları 1×10^{-5} M derişimde yapılmıştır (Şekil 3.67). Biriktirme potansiyeli çalışmalarında biriktirme süresi olarak 60 s kullanılmıştır. AdSDPV ve AdSKDV tekniklerinin her ikisi için de biriktirme potansiyeli 0 V; biriktirme süresi ise sırasıyla 60 s ve 90 s olarak bulunmuştur.



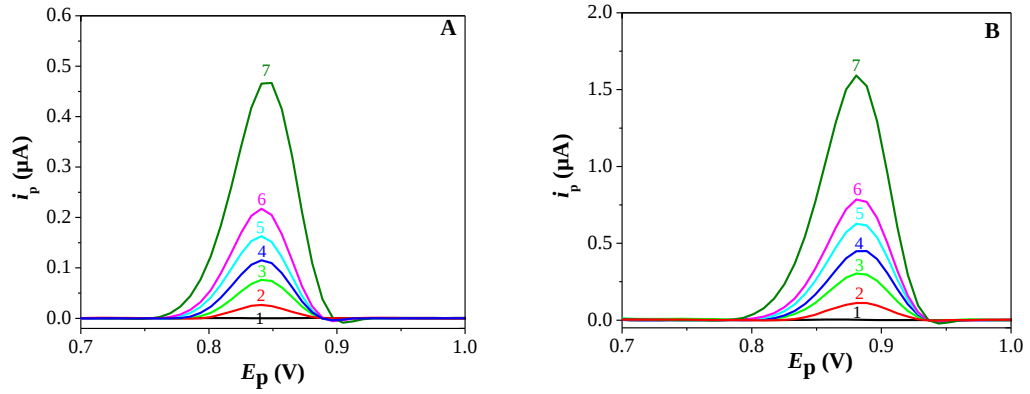
Şekil 3.67. 1×10^{-6} M pramipeksol'ün AdSDPV (A ve B) ve AdSKDV (C ve D) ile elde edilen biriktirme potansiyeline karşı akım (60 s) ve biriktirme süresine karşı akım (0 V) grafikleri.

pH 2,0 BR tamponu içerisinde AdSDPV için $8 \times 10^{-9} - 4 \times 10^{-7}$ M ve AdSKDV için $6 \times 10^{-9} - 2 \times 10^{-7}$ M derişim aralığında doğrusallık elde edilmiştir. Pramipeksol derişimi – pik akımı arasında elde edilen doğru denklemleri ve korelasyon katsayısı değerleri aşağıdaki gibidir:

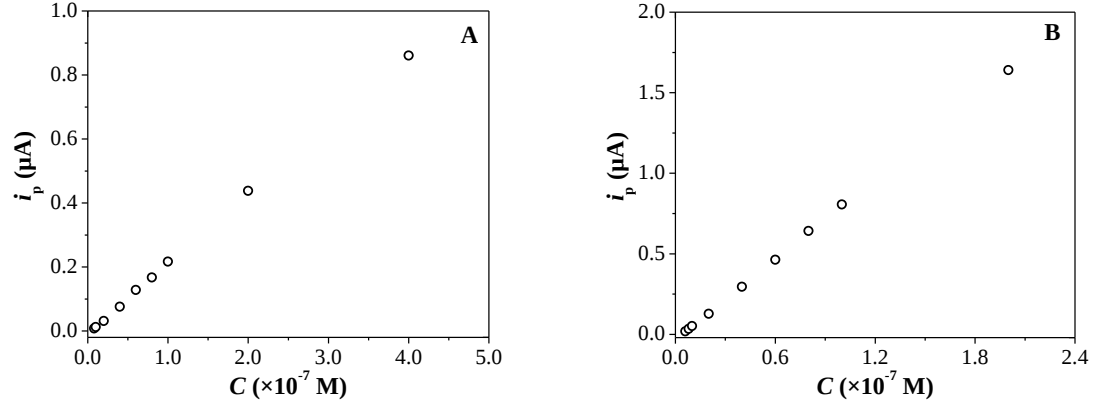
$$i_p (\mu A) = 21,85 \times 10^5 C (M) - 0,0075; r = 0,999 (n = 9) \text{ (AdSDPV)}$$

$$i_p (\mu A) = 83,77 \times 10^5 C (M) - 0,0344; r = 0,999 (n = 9) \text{ (AdSKDV)}$$

AdSDPV ve AdSKDV ile kalibrasyon aralığı içerisindeki farklı derişimlerde elde edilen voltamogramlardan bazıları Şekil 3.68'de verilmiştir. Bu verilere ait kalibrasyon doğruları da Şekil 3.69'da verilmiştir.



Şekil 3.68. pH 2,0 BR tamponu içerisinde pramipeksol'ün bazı derişimlerdeki AdSDPV (A) ve AdSKDV (B) ile elde edilen voltamogramları. 1) Destek; 2) 2×10^{-8} M; 3) 4×10^{-8} M; 4) 6×10^{-8} M; 5) 8×10^{-8} M; 6) 1×10^{-7} M; 7) 2×10^{-7} M.



Şekil 3.69. Pramipeksol'ün sırasıyla 8×10^{-9} – 4×10^{-7} M ve 6×10^{-9} – 2×10^{-7} M derişim aralığında pH 2,0 BR tamponu içerisinde AdSDPV (A) ve AdSKDV (B) teknikleri ile elde edilen kalibrasyon grafikleri.

AdSDPV ve AdSKDV teknikleri ile elde edilen veriler kullanılarak pH 2,0 BR tamponu içerisinde elde edilen kalibrasyon eğrisine ait regresyon analizi sonuçları ve hesaplanan validasyon parametreleri Çizelge 3.7'de özetlenmiştir. Yakalama sınırı 3 ss/m ve tayin alt sınırı 10 ss/m formülleri ile hesaplanmıştır (Özkan, 2012, 310-313). Formüllerde bulunan ss, kalibrasyonun en düşük derişimine ait üç tekrarlı ölçümün standart sapmasını, m ise kalibrasyon eğrisinin eğimini ifade etmektedir.

Çizelge 3.7. Camsı karbon elektrot ile pramipeksol'ün pH 2,0 BR tamponu içerisinde elde edilen kalibrasyon eğrisine ait regresyon analizi sonuçları ve gerekli validasyon parametreleri.

	AdSDPV	AdSKDV
Ölçüm potansiyeli (V)	0,840	0,885
Doğrusallık aralığı (M)	$8 \times 10^{-9} - 4 \times 10^{-7}$	$6 \times 10^{-9} - 2 \times 10^{-7}$
Eğim ($\mu A M^{-1}$)	$2,185 \times 10^6$	$8,378 \times 10^6$
Kesişim (μA)	$-7,54 \times 10^{-3}$	$-3,44 \times 10^{-2}$
Korelasyon katsayısı	0,999	0,999
Eğimin standart hatası	$1,522 \times 10^4$	$2,525 \times 10^4$
Kesişimin standart hatası	$2,391 \times 10^{-3}$	$2,099 \times 10^{-3}$
Yakalama sınırı (M)	$2,38 \times 10^{-10}$	$9,01 \times 10^{-10}$
Tayin alt sınırı (M)	$7,93 \times 10^{-10}$	$3,00 \times 10^{-9}$
Akımın gün içi tekrarlanabilirliği (%BSS)*	0,661	0,691
Potansiyelin gün içi tekrarlanabilirliği (%BSS)*	0,259	0,234
Akımın günler arası tekrarlanabilirliği (%BSS)*	1,512	0,790
Potansiyelin günler arası tekrarlanabilirliği (%BSS)*	0,0531	0,490

*Akım ve potansiyel için yapılan tekraredilebilirlik çalışmaları 1×10^{-7} M derişime ait 5 değerden elde edilmiştir.

3.3.5. Pramipeksol için Camsı Karbon Elektrot ile Geliştirilen Yöntemlerin Tabletlere Uygulanması ve Geri Kazanım Çalışmaları

Tablet dozaj şekillerinden pramipeksol'ün miktar tayinini yapabilmek için Bölüm 2.4.2.3'deki işleme göre çözeltiler hazırlanmış ve pramipeksol standart çözeltileri ile aynı koşullarda voltamogramlar elde edilmiştir. Bu voltamogramlardan okunan akım değerleri kalibrasyon denklemlerinde yerlerine yazılarak tablet içeriğinde bulunan pramipeksol miktarı hesaplanmıştır.

Tablet formülasyonu içerisinde bulunan katkı maddelerinin geliştirilen analiz yöntemleri üzerine etkisi olup olmadığını anlamak için % geri kazanım çalışmaları

yapılmıştır. Bilinen miktarda hazırlanan tablet numuneleri üzerine bilinen miktarda standart pramipeksol ilave edilmiş ve % geri kazanım değerleri hesaplanmıştır.

Bu çalışmalar pH 2,0 BR tamponu içerisinde gerçekleştirilmiştir ve elde edilen sonuçlar Çizelge 3.8’de özetlenmiştir.

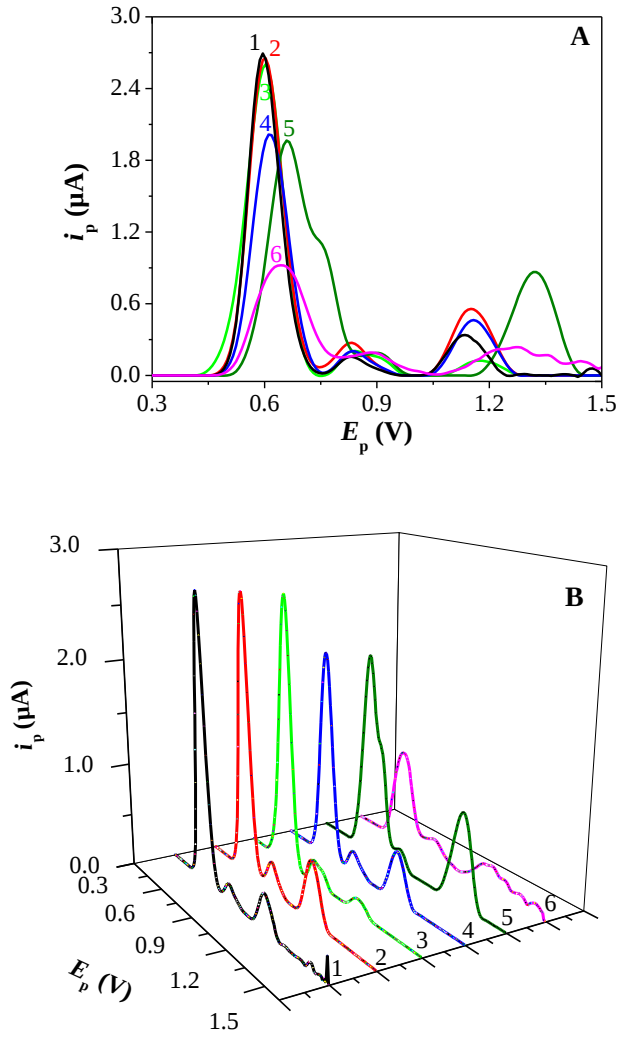
Çizelge 3.8. pH 2,0 BR tamponu içerisinde pramipeksol içeren Ramipex® tabletlerden elde edilen analiz bulgularının sonuçları

	AdSDPV	AdSKDV
Etiket miktarı (mg)	1,000	1,000
Bulunan madde miktarı (mg)*	1,032	0,997
% BSS	1,103	0,467
%BH	-3,20	0,30
İlave edilen standart madde miktarı (mg)	0,500	0,500
Bulunan madde miktarı (mg)*	0,504	0,502
%Ortalama geri kazanım*	100,84	100,42
% BSS	1,803	0,669
% Bağıl Hata	-0,838	-0,421

*5 değerden elde edilmiştir.

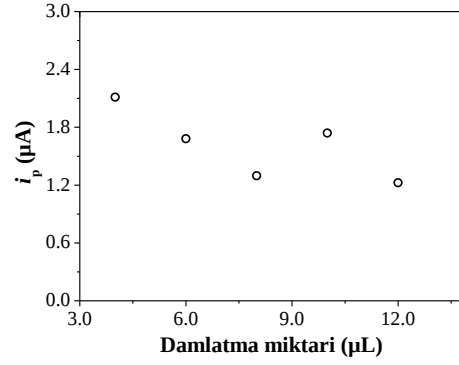
3.4. Pramipeksol’ün Modifiye Camsı Karbon Elektrotta Yapılan Voltametrik Çalışmaları

Pramipeksol’ün %55, %60, %65, %70 ve %75 oranında grafit içeren karbon pasta elektrot (KPE), camsı karbon elektrot ve bor ile katkılandırılmış elmas elektrot ile pH 7,0 fosfat tamponu içerisinde yapılan çalışmalarının sonucunda camsı karbon elektrot seçilmiştir ve modifikasyon bu elektrot üzerinde yapılmıştır (Şekil 3.70).



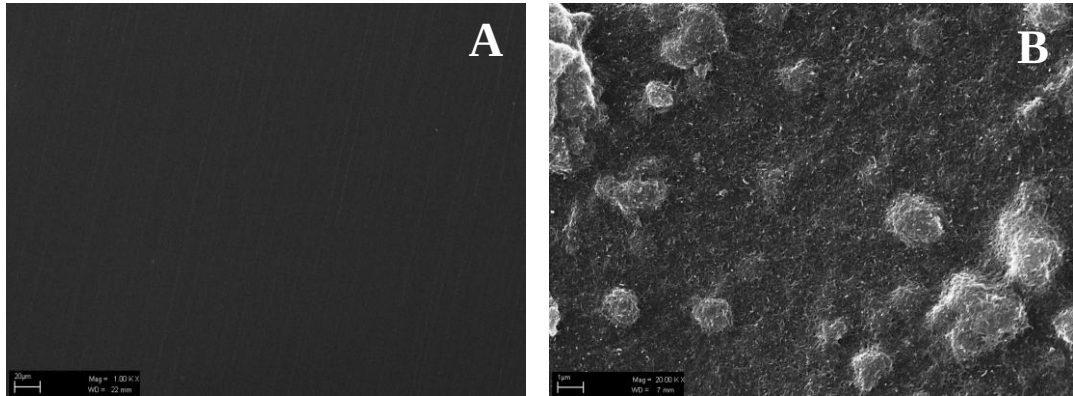
Şekil 3.70. $1,65 \times 10^{-4}$ M pramipeksol'ün %75 (1), %65 (2) oranında grafit içeren karbon pasta, camısı karbon (3), %70 (4) oranında grafit içeren karbon pasta, bor ile katkılandırılmış elmas (5) ve %60 (6) oranında grafit içeren karbon pasta elektrotta elde edilen iki boyutlu (A) ve üç boyutlu (B) DP voltamogramları.

Pramipeksol'ün modifiye camısı karbon elektrot ile voltametrik incelemesi, DV, AdSDPV ve AdSKDV teknikleri kullanılarak yapılmıştır. Camısı karbon elektrot üzerine damlatılan karbon nanotüp miktarının optimizasyonu Şekil 3.71'de gösterilmiştir.



Şekil 3.71. $1,65 \times 10^{-6}$ M pramipeksol için elektrot yüzeyine farklı miktarlarda damlatılan KNT çözeltileri ile AdSDPV kullanılarak elde edilen akım değerlerini gösteren grafik.

Modifiye edilmemiş ve $f\text{CDKNT}$ ile modifiye edilmiş elektrotların yüzeylerindeki farklılığı gösteren taramalı elektron mikroskobu görüntüleri Şekil 3.72’de bulunmaktadır.



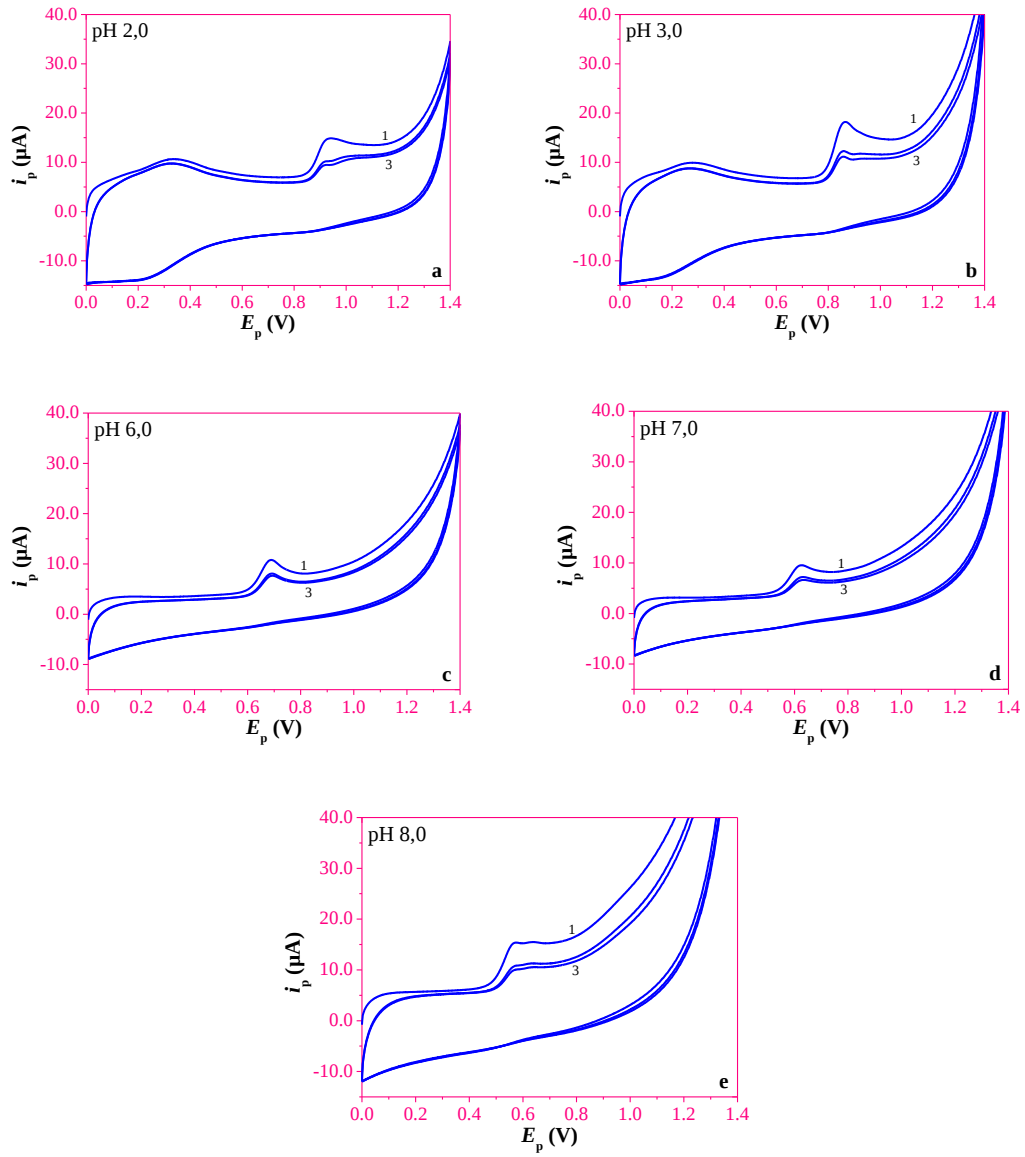
Şekil 3.72. Modifiye edilmemiş ve KNT ile modifiye edilmiş CKE için alınan taramalı elektron mikroskobu görüntüleri.

3.4.1. Pramipeksol’ün Modifiye Camı Karbon Elektrot ile Yapılan Dönüşümlü Voltametri Çalışmaları

$1,65 \times 10^{-4}$ M pramipeksol’ün yükseltgenme davranışı modifiye camı karbon elektrot ile pH 2,0 – 8,0 fosfat, pH 3,7 – 5,7 asetat ve pH 9,0 – 10,0 borat tamponları içerisinde DV ile incelenmiştir. DV kullanılarak pH 3,0 fosfat tamponu içerisinde hız

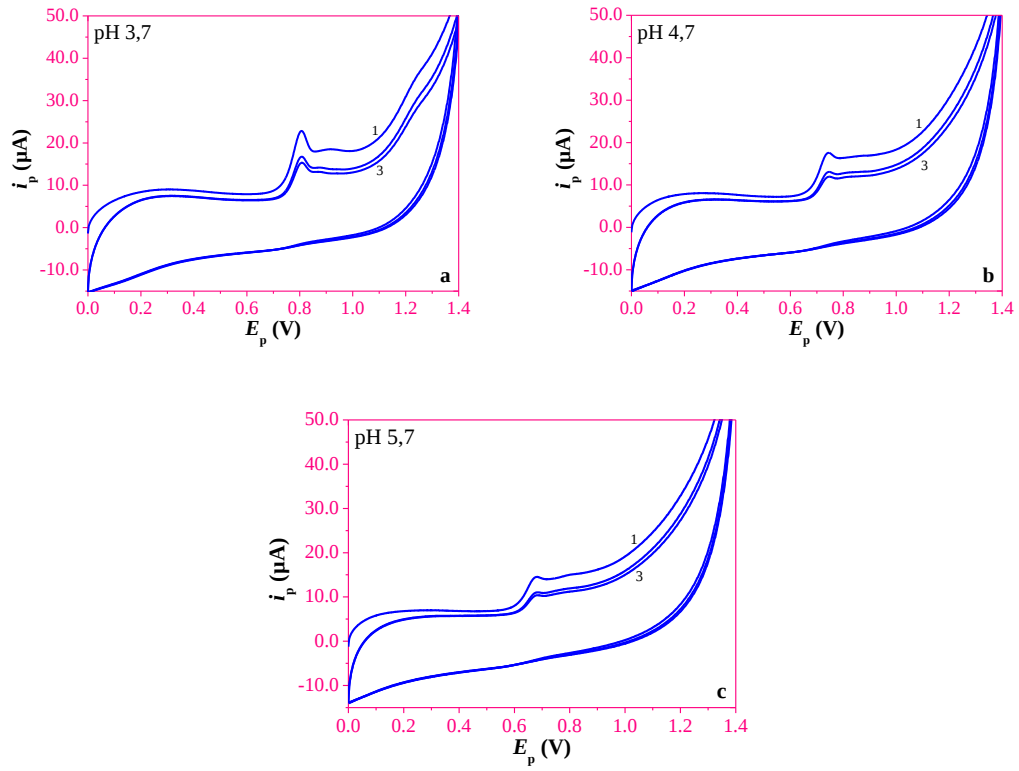
taraması çalışmaları da yapılmıştır. Tüm pH değerlerinde geri dönüşümsüz voltamogramlar elde edilmiştir.

$1,65 \times 10^{-4}$ M derişimde pramipeksol'ün pH 2,0 – 8,0 aralığındaki fosfat tamponları içerisinde elde edilen dönüşümlü voltamogramları Şekil 3.73'te görölmektedir. Elde edilen voltamogramlar incelendiğinde pH 2,0'da +942 mV dolaylarında tek bir pik gözlenmiştir. pH 3,0'da bu pik +867 mV'a, pH 6,0; 7,0 ve 8,0'da sırasıyla +674 mV, +641 mV ve +575 mV değerlerine kaymıştır.



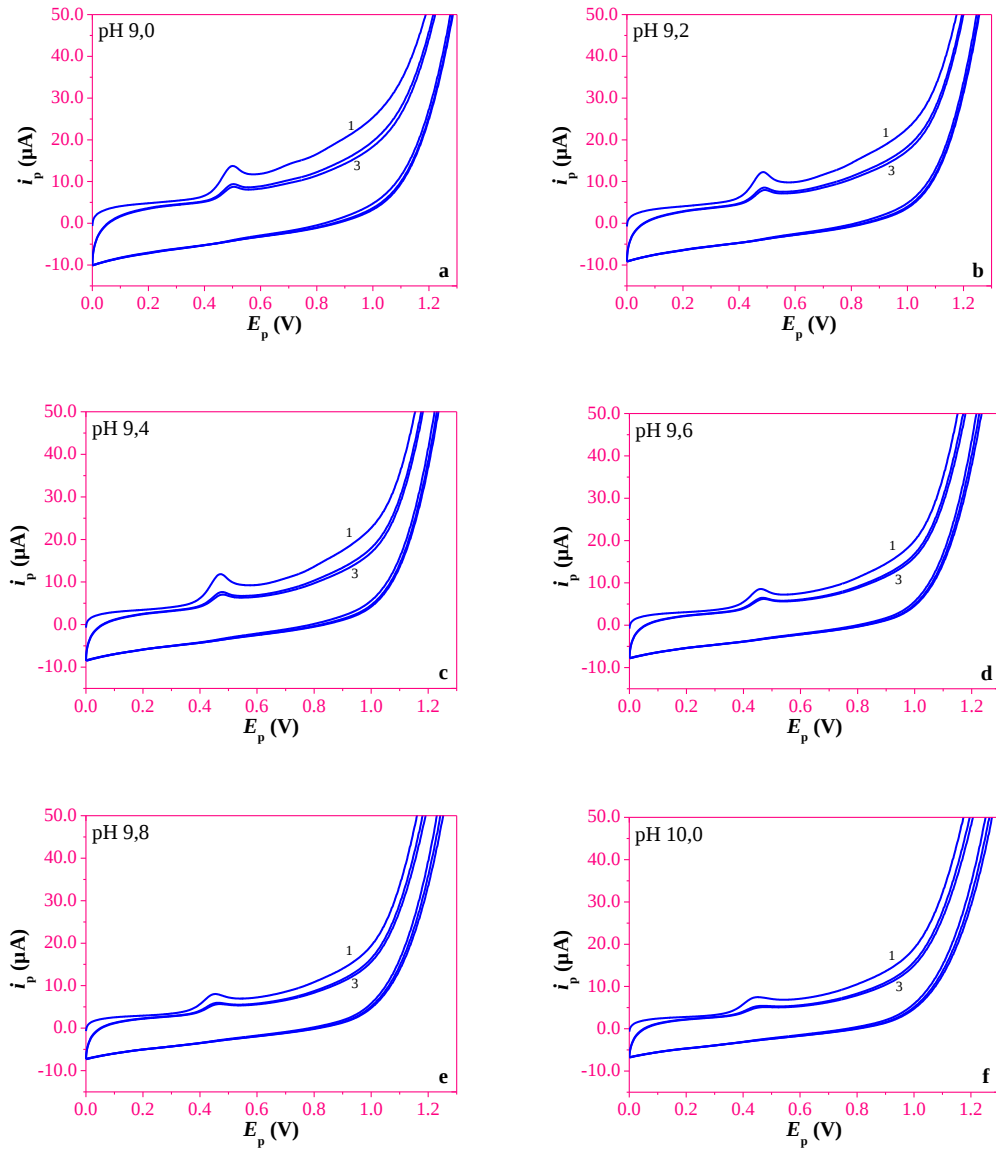
Şekil 3.73. $1,65 \times 10^{-4}$ M pramipeksol'ün pH 2,0 (a), 3,0 (b), 6,0 (c), 7,0 (d) ve 8,0 (e) fosfat tamponları içerisinde elde edilen dönüşümlü voltamogramları. Tarama hızı: 100 mV s^{-1} .

$1,65 \times 10^{-4}$ M derişimde pramipeksol'ün pH 3,7 – 5,7 aralığındaki asetate tamponları içerisinde elde edilen voltamogramları Şekil 3.74'te görülmektedir. Elde edilen voltamogramlardan pH 3,7'de +806 mV'da gözlenen pik, pH 4,7 ve pH 5,7'de +743 mV ve +681 mV değerlerine kaymıştır. Asetate tamponları içerisinde gözlenen bu pikin yanında bir dalga da gözlenmiştir.



Şekil 3.74. $1,65 \times 10^{-4}$ M pramipeksol'ün pH 3,7 (a), 4,7 (b) ve 5,7 (c) asetat tamponları içerisinde elde edilen dönüşümlü voltamogramları. Tarama hızı: 100 mV s^{-1} .

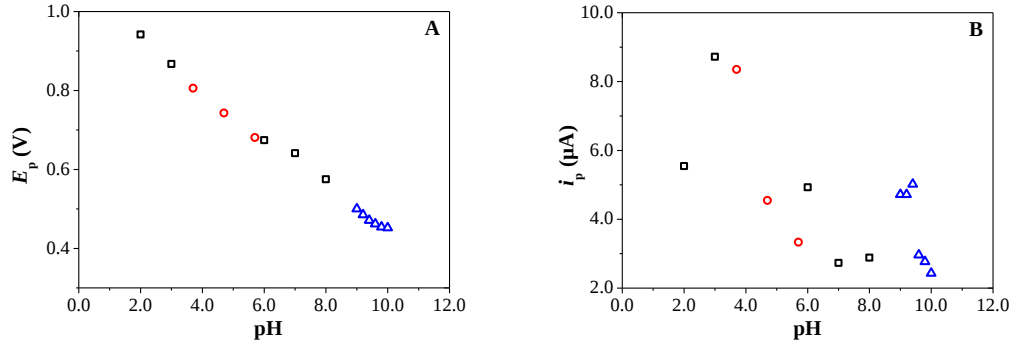
$1,65 \times 10^{-4}$ M derişimde pramipeksol'ün pH 9,0 – 10,0 aralığındaki borat tamponları içerisinde elde edilen voltamogramları Şekil 3.75'te görölmektedir. Elde edilen voltamogramlardan pH 9,0'da +500 mV'da gözlenen pik, pH 10'a kadar +452 mV değerine doğrusal olarak kaymıştır.



Şekil 3.75. $1,65 \times 10^{-4}$ M pramipeksol'ün pH 9,0 (a), 9,2 (b), 9,4 (c), 9,6 (d), 9,8 (e) ve 10,0 (f) borat tamponları içerisinde elde edilen dönüşümlü voltamogramları. Tarama hızı: 100 mV s^{-1} .

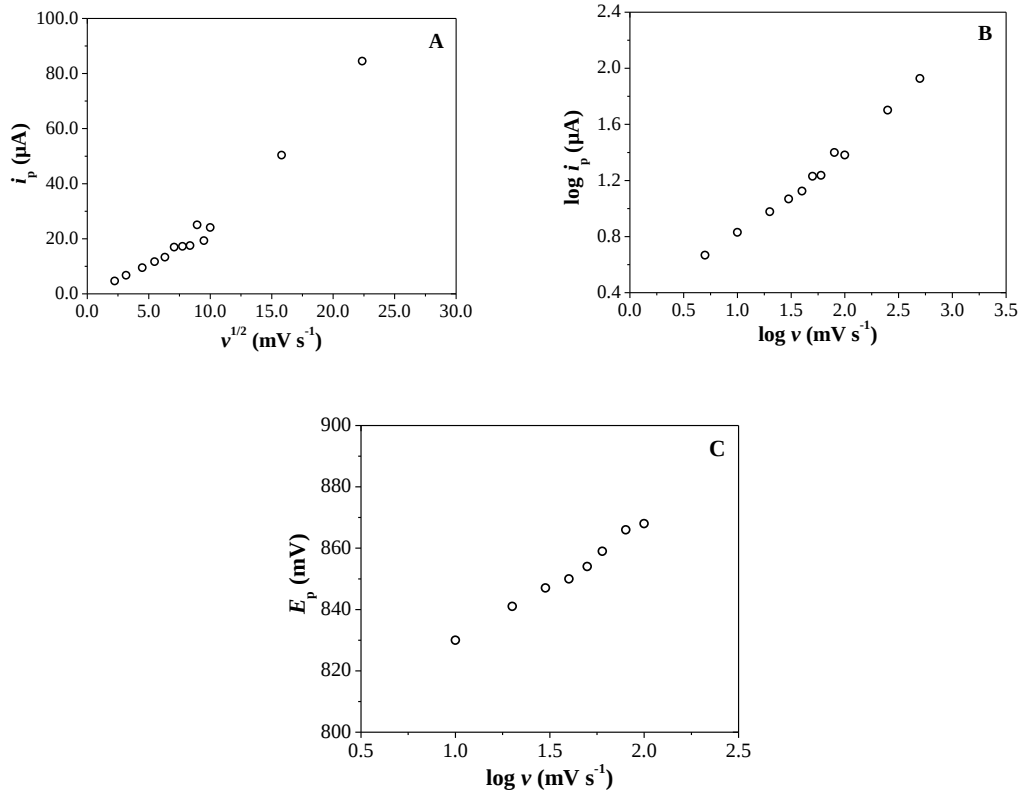
DV ile yapılan pH taraması sonucunda pH değeri arttıkça pramipeksol'e ait pikin daha az pozitif potansiyellere kaydığı görülmüştür (Şekil 3.76). DV ile elde edilen E_p – pH doğru denklemi aşağıdaki gibidir:

$$E_p (\text{mV}) = -60,02 \text{ pH} + 1041,5; r = 0,997 (\text{pH } 2,0 - 10,0)$$



Şekil 3.76. $1,65 \times 10^{-4}$ M pramipeksol'ün farklı pH değerlerinin dönüşümlü voltamogramlara göre pik potansiyeli (A) ve pik akımı (B) üzerine etkisini gösteren eğriler. Tarama hızı: 100 mV/s. (□): Fosfat tamponu, (○): Asetat tamponu, (Δ) Borat tamponu.

Pramipeksol'ün pH 3,0 fosfat tamponu içerisinde $3,30 \times 10^{-4}$ M derişimde farklı tarama hızlarındaki voltamogramları $5 - 500 \text{ mV s}^{-1}$ aralığında kaydedilmiştir. $5 - 500 \text{ mV s}^{-1}$ aralığında tarama hızının kare kökü ile pik akımı arasındaki ilişki Şekil 3.77A'da görülmektedir.



Şekil 3.77. pH 3,0 fosfat tamponu içinde $3,30 \times 10^{-4}$ M pramipeksol'ün $5 - 500 \text{ mV s}^{-1}$ aralığında tarama hızının kare kökü ile pik akımı (A), tarama hızının logaritması ile pik akımının logaritması (B) ve tarama hızının logaritması ile pik potansiyeli (C) arasındaki ilişkiyi gösteren eğriler.

Aynı ortamda $\log v - \log i_p$ eğrisinin (Şekil 3.77B) eğim değeri 0,629 olarak bulunmuştur, buradan elde edilen doğru denklemi,

$$\log i_p (\mu\text{A}) = 0,629 \log v (\text{mV s}^{-1}) + 0,1697; r = 0,993 (n = 13)$$

olarak bulunmuştur.

Bu değerin teorik değer olan 0,5'e yakın olması reaksiyonun difüzyon kontrollü olduğunu göstermektedir (Laviron ve ark., 1980); ancak elektrot yüzeyindeki karbon nanotüp adsorpsiyonun da etkisinin gözlenmesini sağlamaktadır. $5 - 500 \text{ mV s}^{-1}$ tarama hızı aralığında potansiyelin, hız artışıyla birlikte 93 mV daha pozitif potansiyel değerlerine kaydığı görülmüştür.

pH 3,0 fosfat tamponu içerisindeki hız taraması sonuçlarına göre çizilen $E_p - \log v$ eğrisine (Şekil 3.77C) ait eğim değeri 38,51 olarak bulunmuştur, buradan elde edilen doğru denklemi,

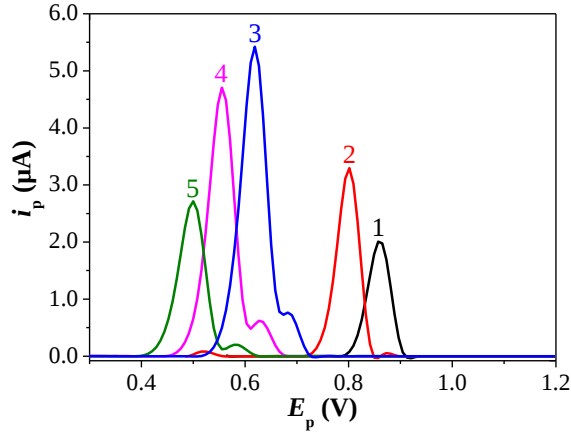
$$E_p (\text{mV}) = 38,51 \log v (\text{mV s}^{-1}) + 790,44; r = 0,993 (n = 8)$$

şeklindedir.

3.4.2. Pramipeksol'ün Modifiye Camsı Karbon Elektrot ile Yapılan Diferansiyel Puls Voltametrisi Çalışmaları

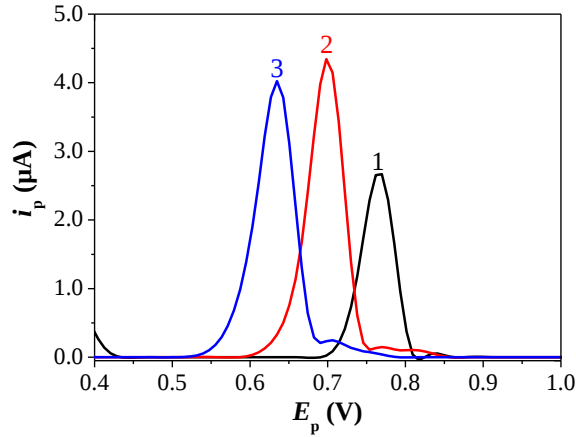
AdSDPV tekniği kullanılarak $1,65 \times 10^{-6}$ M pramipeksol'ün yükseltgenme davranışı modifiye camsı karbon elektrot ile pH 2,0 – 8,0 fosfat, pH 3,7 – 5,7 asetat ve pH 9,0 – 10,0 borat tamponları içerisinde incelenmiştir. Biriktirme potansiyeli olarak 0 V biriktirme süresi olarak 60 s kullanılmıştır.

$1,65 \times 10^{-6}$ M derişimde pramipeksol'ün pH 2,0 – 8,0 aralığındaki fosfat tamponları içerisinde elde edilen AdSDP voltamogramları Şekil 3.78'de görülmektedir. pH 2,0'da +857 mV'da gözlenen pik pH 3,0, pH 6,0, pH 7,0 ve pH 8,0'da sırasıyla +801 mV, +619 mV, +555 mV ve +400 mV'da gözlenmiştir. pH 6,0 – 8,0 arasındaki değerlerde ana pikle beraber gözlenen ikinci bir pik bulunmaktadır.



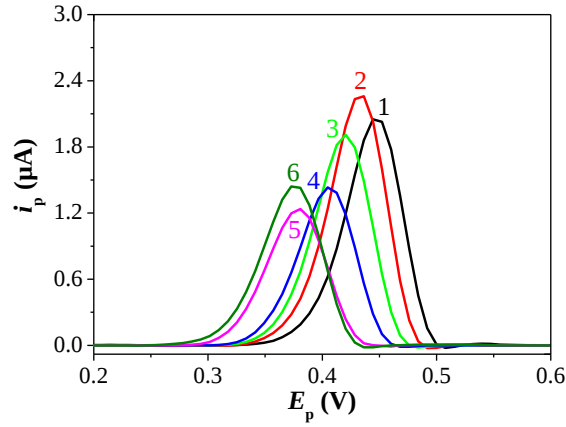
Şekil 3.78. $1,65 \times 10^{-6}$ M pramipeksol'ün pH 2,0 (1), 3,0 (2), 6,0 (3), 7,0 (4) ve 8,0 (5) fosfat tamponları içerisinde elde edilen AdSDP voltamogramları.

$1,65 \times 10^{-6}$ M derişimde pramipeksolün pH 3,7 – 5,7 aralığındaki asetat tamponları içerisinde elde edilen AdSDP voltamogramları Şekil 3.79'da görölmektedir. Elde edilen voltamogramlarda pH 3,7, pH 4,7 ve pH 5,7'de sırasıyla +770 mV, +698 mV ve +635 mV'da pik gözlenmiştir.



Şekil 3.79. $1,65 \times 10^{-6}$ M pramipeksol'ün pH 3,7 (1), 4,7 (2) ve 5,7 (3) asetat tamponları içerisinde elde edilen AdSDP voltamogramları.

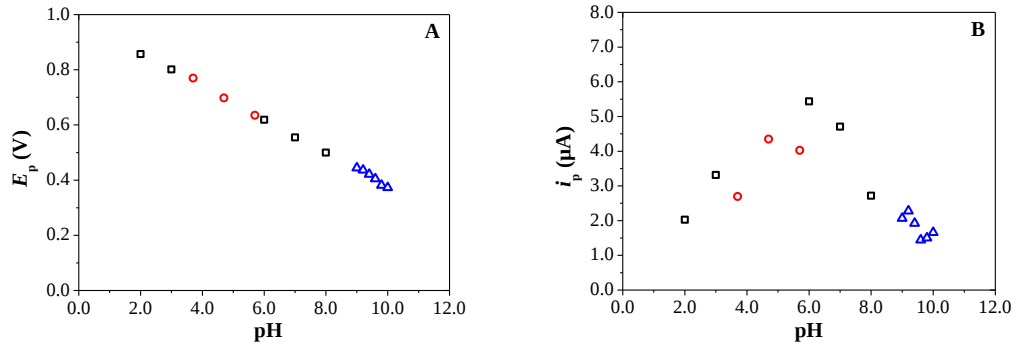
$1,65 \times 10^{-6}$ M derişimde pramipeksol'ün pH 9,0 – 10,0 aralığındaki borat tamponları içerisinde elde edilen AdSDP voltamogramları Şekil 3.80'de görölmektedir. Voltamogramlar incelendiğinde pH 9,0'da +444 mV dolaylarında gözlenen anodik pik pH 10,0'da +373 mV'da gözlenmiş ve bu değere kadar doğrusal olarak kaymıştır.



Şekil 3.80. $1,65 \times 10^{-6}$ M pramipeksol'ün pH 9,0 (1), 9,2 (2), 9,4 (3), 9,6 (4), 9,8 (5), 10,0 (6) borat tamponları içerisinde elde edilen AdSDP voltamogramları.

AdSDP voltametrisi ile yapılan pH taraması sonucunda pH değeri arttıkça pramipeksol'e ait pikin daha az pozitif potansiyellere kaydığı görülmüştür (Şekil 3.81). AdSDP voltametrisi ile elde edilen E_p – pH doğru denklemi aşağıdaki gibidir:

$$E_p (\text{mV}) = -60,35 \text{ pH} + 982,5; r = 0,999 (\text{pH } 2,0 - 10,0)$$

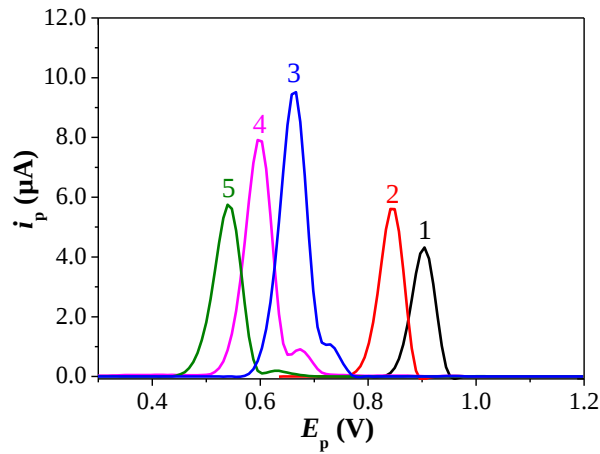


Şekil 3.81. $1,65 \times 10^{-6}$ M pramipeksol'ün farklı pH değerlerinde elde edilen AdSDP voltamogramlarına göre pik potansiyeli (A) ve pik akımı (B) üzerine etkisini gösteren eğriler. (Δ): Borat tamponu, ($\circ$): Asetat tamponu, ($\square$): Fosfat tamponu.

3.4.3. Pramipeksol'ün Modifiye Camsı Karbon Elektrot ile Yapılan Kare Dalga Voltametrisi Çalışmaları

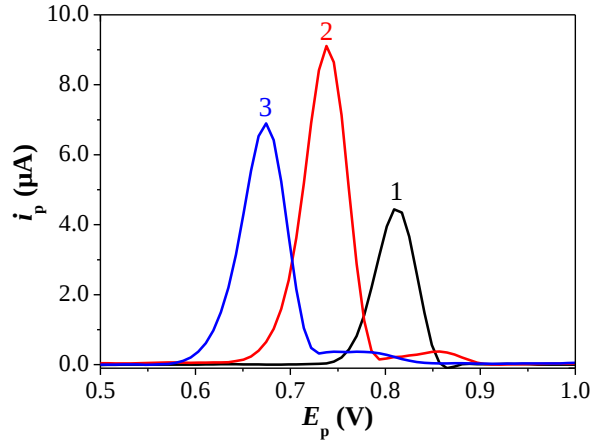
AdSKDV tekniği kullanılarak $1,65 \times 10^{-6}$ M pramipeksol'ün yükseltgenme davranışı modifiye camsı karbon elektrot ile pH 2,0 – 8,0 fosfat, pH 3,7 – 5,7 asetat ve pH 9,0 – 10,0 borat tamponları içerisinde incelenmiştir. Biriktirme potansiyeli olarak 0 V biriktirme süresi olarak 60 s kullanılmıştır.

$1,65 \times 10^{-6}$ M derişimde pramipeksol'ün pH 2,0 – 8,0 aralığındaki fosfat tamponları içerisinde elde edilen AdSKD voltamogramları Şekil 3.82'de görülmektedir. Elde edilen voltamogramlar incelendiğinde pH 2,0'da +905 mV'da pik gözlenmiştir. pH 3,0, pH 6,0, pH 7,0 ve pH 8,0'da bu pik sırasıyla +841 mV, +667 mV, +595 mV ve +540 mV değerlerine kaymıştır. pH 6,0 – 8,0 arasındaki değerlerde pik şekli AdSDP voltamogramları ile benzerlik göstermektedir.



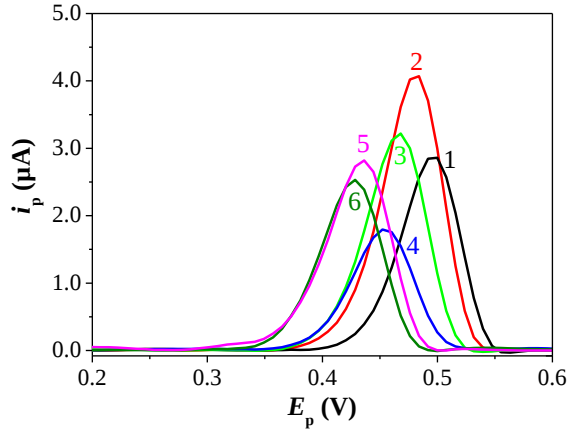
Şekil 3.82. $1,65 \times 10^{-6}$ M pramipeksol'ün pH 2,0 (1), 3,0 (2), 6,0 (3), 7,0 (4) ve 8,0 (5) fosfat tamponları içerisinde elde edilen AdSKD voltamogramları.

$1,65 \times 10^{-6}$ M derişimde pramipeksol'ün pH 3,7 – 5,7 aralığındaki asetat tamponları içerisinde elde edilen AdSKD voltamogramları Şekil 3.83'te görülmektedir. Elde edilen voltamogramlarda pH 3,7, pH 4,7 ve pH 5,7'de sırasıyla +809 mV, +738 mV ve +674 mV'da pik gözlenmiştir.



Şekil 3.83. $1,65 \times 10^{-6}$ M pramipeksol'ün pH 3,7 (1), 4,7 (2) ve 5,7 (3) asetat tamponları içerisinde elde edilen AdSKD voltamogramları.

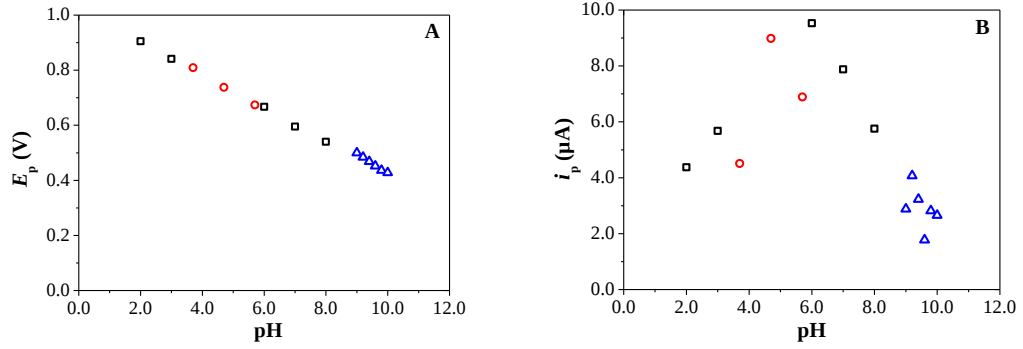
$1,65 \times 10^{-6}$ M derişimde pramipeksol'ün pH 9,0 – 10,0 aralığındaki borat tamponları içerisinde elde edilen AdSKD voltamogramları Şekil 3.84'te görölmektedir. Voltamogramlar incelendiğinde pH 9,0'de +500 mV'da gözlenen anodik pik, pH 10,0'da +428 mV değerine kaymıştır.



Şekil 3.84. $1,65 \times 10^{-6}$ M pramipeksol'ün pH 9,0 (1), 9,2 (2), 9,4 (3), 9,6 (4), 9,8 (5), 10,0 (6) borat tamponları içerisinde elde edilen AdSKD voltamogramları.

AdSKD voltametrişi ile yapılan pH taraması sonucunda pH değeri arttıkça pramipeksol'e pikin de daha az pozitif potansiyellere kaydığı görölmüştür (Şekil 3.85). AdSKD voltametrişi ile elde edilen E_p – pH doğru denklemi aşağıdaki gibidir:

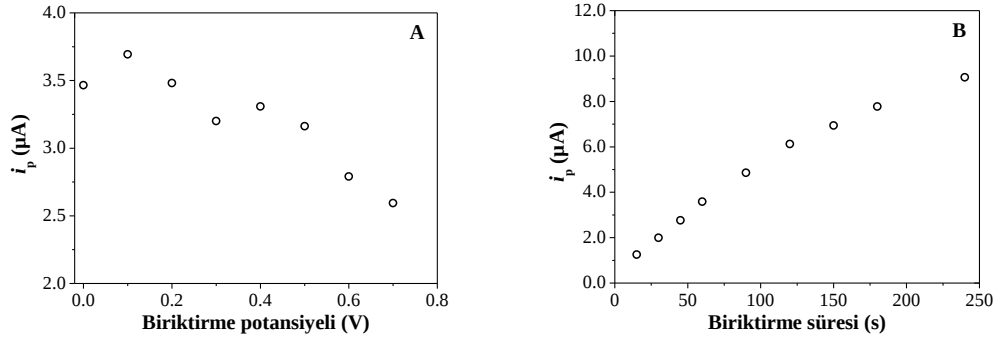
$$E_p \text{ (mV)} = -59,00 \text{ pH} + 1019,0; r = 0,999 \text{ (pH 2,0 – 10,0)}$$



Şekil 3.85. $1,65 \times 10^{-6}$ M pramipeksol'ün farklı pH değerlerinin AdSKD voltamogramlarına göre pik potansiyeli (A) ve pik akımı (B) üzerine etkisini gösteren eğriler. (Δ): Borat tamponu, (○): Asetat tamponu, (□): Fosfat tamponu.

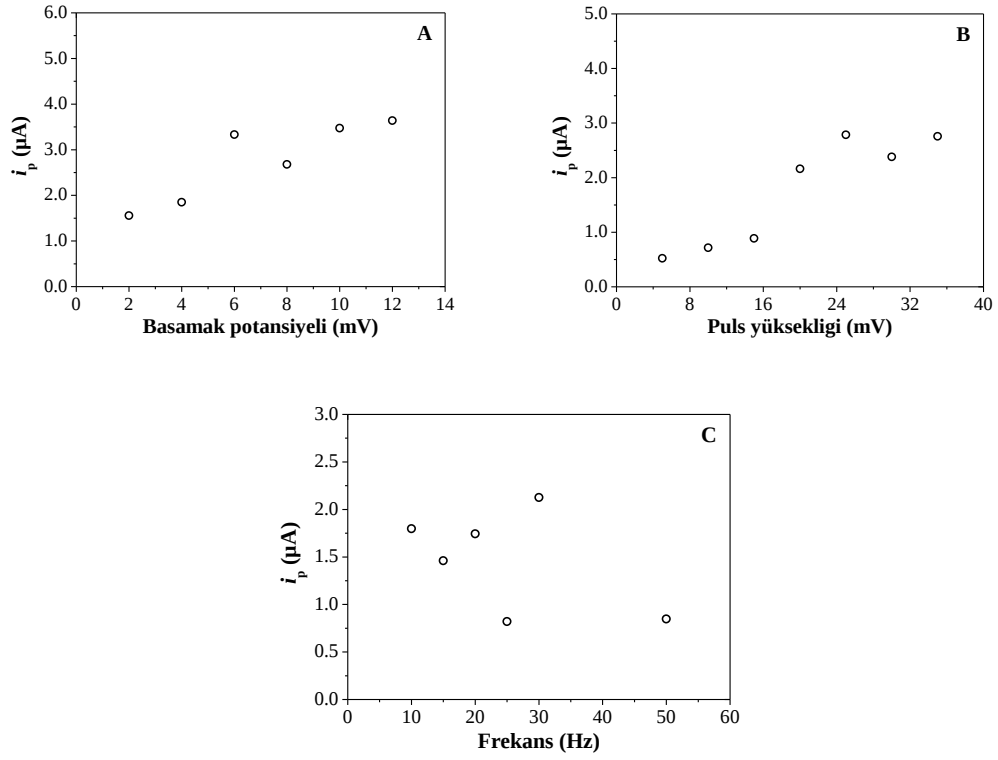
3.4.4. Pramipeksol için Modifiye Camsı Karbon Elektrot ile Yapılan Analiz Çalışmaları

Pramipeksol için modifiye camsı karbon elektrotta AdSDPV ve AdSKDV teknikleri kullanılarak pH 3,0 fosfat tamponu içerisinde analiz çalışmaları yapılmıştır. AdSDPV tekniği için 3,0 fosfat tamponu içerisinde biriktirme potansiyeli ve biriktirme süresi çalışmaları $1,65 \times 10^{-6}$ M derişimde yapılmıştır (Şekil 3.86A). Biriktirme potansiyeli çalışmalarında biriktirme süresi olarak 60 s kullanılmıştır. En yüksek akım değerinin elde edildiği potansiyel 0,1 V olarak belirlendikten sonra 15 – 240 s aralığında biriktirme süresi optimizasyonu yapılmış ve en uygun değer 150 s olarak seçilmiştir (Şekil 3.86B).

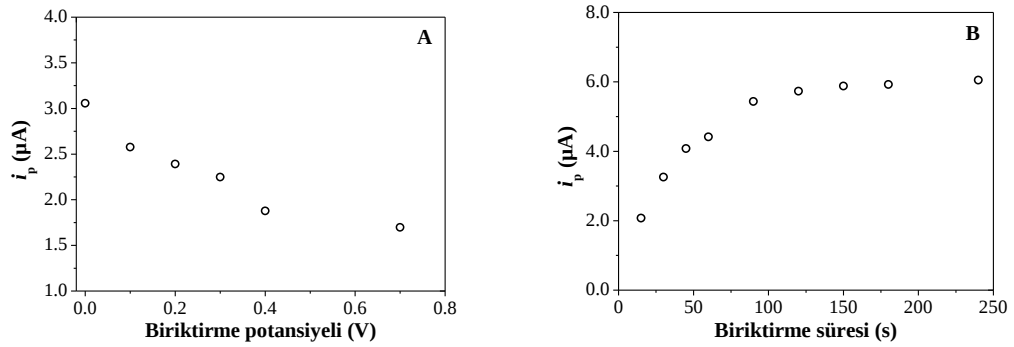


Şekil 3.86. $1,65 \times 10^{-6}$ M pramipeksol'ün AdSDPV ile elde edilen biriktirme potansiyeline karşı akım (A) (60 s) ve biriktirme süresine karşı akım (B) (0 V) grafikleri.

Basamak potansiyeli, puls yüksekliği ve frekans parametreleri $1,65 \times 10^{-5}$ M derişimde pramipeksol kullanarak KDV ile optimize edilmiş ve en uygun değerler sırasıyla 6 mV, 25 mV ve 30 Hz olarak bulunmuştur (Şekil 3.87). Bu parametrelerin optimizasyonundan sonra biriktirme potansiyeli ve biriktirme süresi optimizasyonu yapılmıştır. Bu yöntemde biriktirme potansiyeli optimizasyonu $1,65 \times 10^{-6}$ M derişimde 60 s biriktirme süresi uygulanarak bulunmuştur. En yüksek akım değerinin elde edildiği potansiyel 0 V olarak belirlendikten sonra 15 – 240 s aralığında biriktirme süresi optimizasyonu yapılmış ve en uygun değer 120 s olarak seçilmiştir (Şekil 3.88).



Şekil 3.87. $1,65 \times 10^{-5}$ M pramipeksol'ün KDV ile elde edilen basamak potansiyeline karşı akım (A); puls yüksekliğine karşı akım (B); frekansa karşı akım (C) grafikleri.



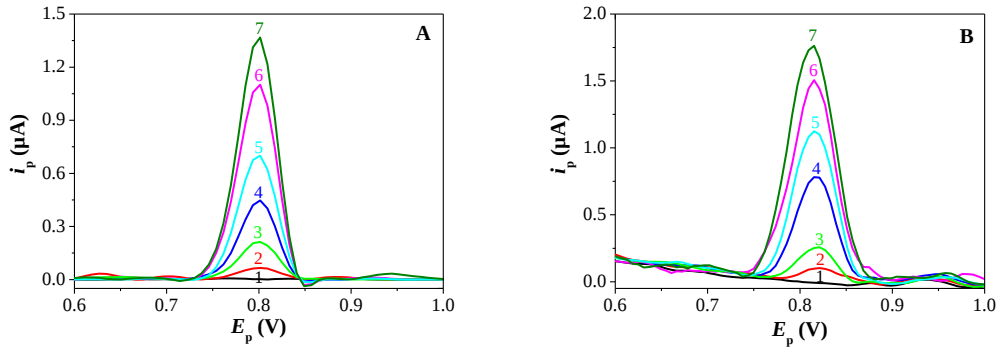
Şekil 3.88. $1,65 \times 10^{-6}$ M pramipeksol'ün AdSKDV ile elde edilen biriktirme potansiyeline karşı akım (A) (60 s) ve biriktirme süresine karşı akım (B) (0 V) grafikleri.

pH 3,0 fosfat tamponu içerisinde AdSDPV için $1,32 \times 10^{-8} - 6,60 \times 10^{-7}$ M ve AdSKDV için $2,64 \times 10^{-8} - 3,30 \times 10^{-7}$ M derişim aralığında doğrusallık elde edilmiştir. AdSDPV ve AdSKDV teknikleri ile pramipeksol derişimi – pik akımı arasında elde edilen doğru denklemleri ve korelasyon katsayısı değerleri aşağıdaki gibidir:

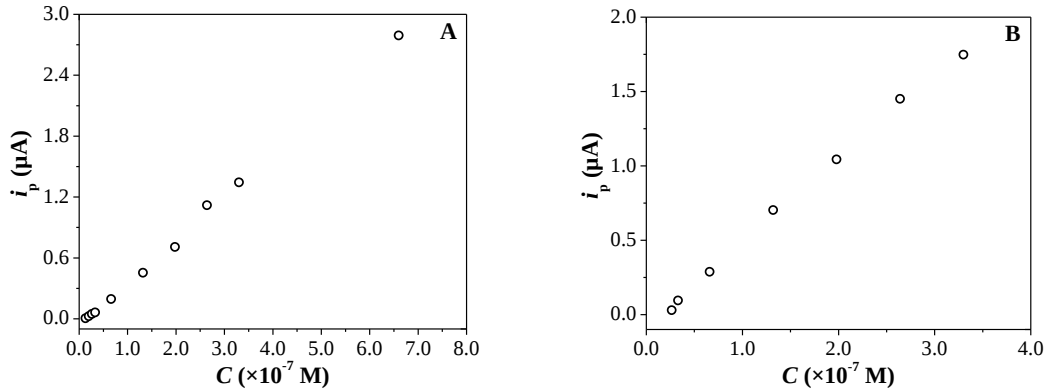
$$i_p (\mu A) = 4,34 \times 10^6 C (M) - 0,081; r = 0,999 (n = 10) \text{ (AdSDPV)}$$

$$i_p (\mu A) = 5,69 \times 10^6 C (M) - 0,088; r = 0,999 (n = 7) \text{ (AdSKDV)}$$

AdSDPV ve AdSKDV ile kalibrasyon aralığı içerisindeki farklı derişimlerde elde edilen voltamogramlardan bazıları Şekil 3.89’da verilmiştir. Bu verilere ait kalibrasyon doğruları da Şekil 3.90’da verilmiştir.



Şekil 3.89. pH 3,0 fosfat tamponu içerisinde pramipeksol’ün bazı derişimlerindeki AdSDPV (A) ve AdSKDV (B) ile elde edilen voltamogramları. 1)Destek; 2) $3,30 \times 10^{-8}$ M; 3) $6,60 \times 10^{-8}$ M; 4) $1,32 \times 10^{-7}$ M; 5) $1,98 \times 10^{-7}$ M; 6) $2,34 \times 10^{-7}$ M; 7) $3,30 \times 10^{-7}$ M.



Şekil 3.90. Pramipeksol’ün sırasıyla $1,32 \times 10^{-8} - 6,60 \times 10^{-7}$ M ve $2,64 \times 10^{-8} - 3,30 \times 10^{-7}$ M derişim aralığında pH 3,0 fosfat tamponu içerisinde AdSDPV (A) ve AdSKDV (B) teknikleri ile elde edilen kalibrasyon grafikleri.

AdSDPV ve AdSKDV teknikleri ile elde edilen veriler kullanılarak pH 3,0 fosfat tamponu içerisinde elde edilen kalibrasyon eğrisine ait regresyon analizi sonuçları ve hesaplanan validasyon parametreleri Çizelge 3.9’da özetlenmiştir. Yakalama sınırı 3 ss/m ve tayin alt sınırı 10 ss/m formülleri ile hesaplanmıştır

(Özkan, 2012, 310-313). Formüllerde bulunan ss, kalibrasyonun en düşük derişimine ait üç tekrarlı ölçümün standart sapmasını, *m* ise kalibrasyon eğrisinin eğimini ifade etmektedir.

Çizelge 3.9. Modifiye camsı karbon elektrot ile pramipeksol'ün pH 3,0 fosfat tamponu içerisinde elde edilen kalibrasyon eğrisine ait regresyon analizi sonuçları ve gerekli validasyon parametreleri.

	AdSDPV	AdSKDV
Ölçüm potansiyeli (V)	0,801	0,821
Doğrusallık aralığı (M)	$1,32 \times 10^{-8} - 6,60 \times 10^{-7}$	$2,64 \times 10^{-8} - 3,30 \times 10^{-7}$
Eğim ($\mu A M^{-1}$)	$4,34 \times 10^6$	$5,69 \times 10^6$
Kesişim (μA)	-0,081	-0,088
Korelasyon katsayısı	0,999	0,999
Eğimin standart hatası	$2,72 \times 10^4$	$1,17 \times 10^5$
Kesişimin standart hatası	$7,88 \times 10^{-3}$	$2,17 \times 10^{-2}$
Yakalama sınırı (M)	$1,06 \times 10^{-10}$	$1,26 \times 10^{-9}$
Tayin alt sınırı (M)	$3,52 \times 10^{-10}$	$4,21 \times 10^{-9}$
Akımın gün içi tekrarlanabilirliği (%BSS)*	1,56	-
Potansiyelin gün içi tekrarlanabilirliği (%BSS)*	0,10	-
Akımın günler arası tekrarlanabilirliği (%BSS)*	1,75	-
Potansiyelin günler arası tekrarlanabilirliği (%BSS)*	0,13	-

*Akım ve potansiyel için yapılan tekraredilebilirlik çalışmaları $6,60 \times 10^{-8}$ M derişime ait 5 değerden elde edilmiştir.

3.4.5. Pramipeksol için Modifiye Camsı Karbon Elektrot ile Geliştirilen Yöntemlerin Tablet Formülasyonlarına Uygulanması ve Geri Kazanım Çalışmaları

Tablet dozaj şekillerinden pramipeksol'ün miktar tayinini yapabilmek için Bölüm 2.4.2.3'teki işleme göre çözeltiler hazırlanmış ve pramipeksol standart çözeltileri ile aynı koşullarda voltamogramları elde edilmiştir. Bu

voltamogramlardan okunan akım değerleri kalibrasyon denklemlerinde yerlerine yazılarak tabletlerde bulunan pramipeksol miktarı hesaplanmıştır.

Tablet formülasyonu içerisinde bulunan katkı maddelerinin geliştirilen analiz yöntemleri üzerine etkisi olup olmadığını anlamak için % geri kazanım çalışmaları yapılmıştır. Bilinen miktarda hazırlanan tablet numuneleri üzerine bilinen miktarda standart pramipeksol ilave edilmiş ve % geri kazanım değerleri hesaplanmıştır.

Bu çalışmalar pH 3,0 fosfat tamponu içerisinde AdSDPV için yapılmış ve elde edilen sonuçlar Çizelge 3.10'da özetlenmiştir. AdSKDV ile elde edilen yakalama sınırı ve tayin alt sınırı değerleri modifiye edilmemiş camı karbon elektroda göre daha büyük olduğundan bu yöntemin uygulaması ve tekrar edilebilirlik çalışmaları yapılmamıştır.

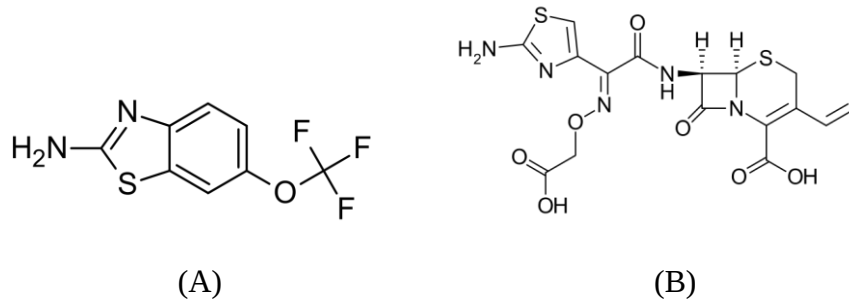
Çizelge 3.10. pH 3,0 fosfat tamponu içerisinde pramipeksol içeren Ramipex[®] tabletlerden elde edilen analiz bulgularının sonuçları

	AdSDPV
Etiket miktarı (mg)	1,00
Bulunan madde miktarı (mg)*	1,01
% BSS	0,89
% Bağlı hata	-1,00
İlave edilen standart madde miktarı (mg)	1,00
Bulunan madde miktarı (mg)*	1,002
% Ortalama geri kazanım*	100,17
% BSS	1,04
% Bağlı Hata	-0,17

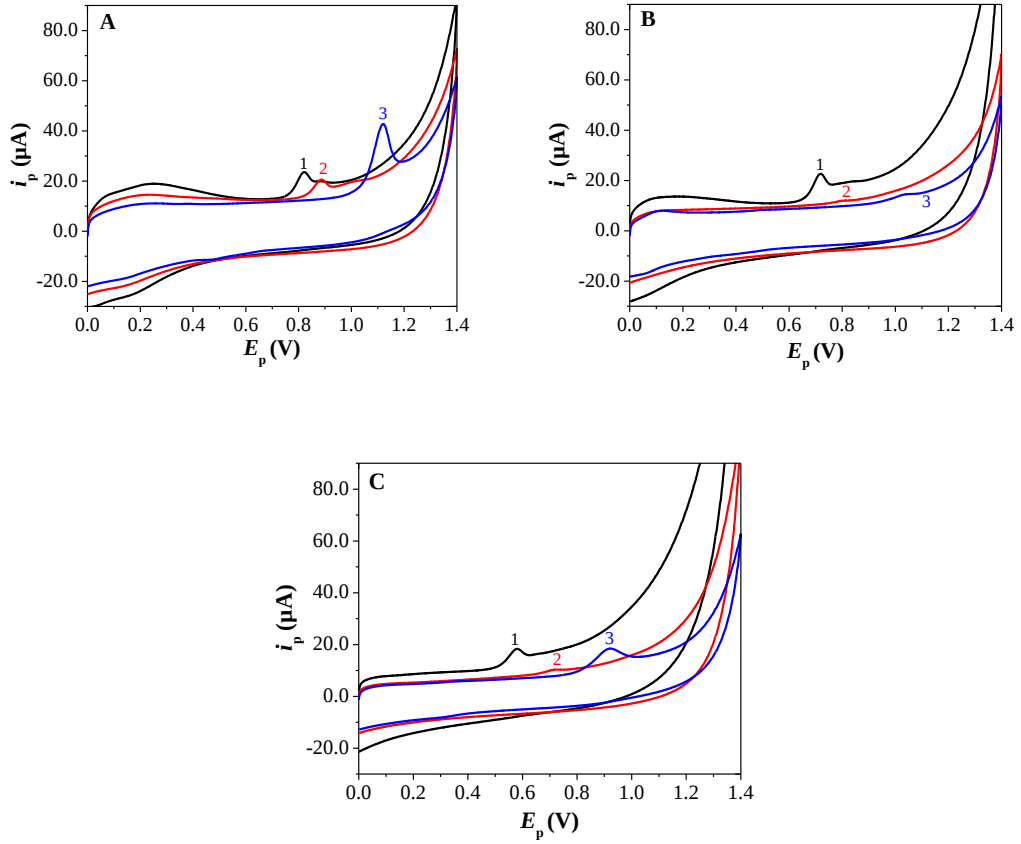
*5 değer üzerinden hesaplanmıştır.

3.4.6. Pramipeksol için Modifiye Camsı Karbon Elektrot ile Yapılan Model İlaç Çalışmaları

Pramipeksol'ün yükseltgenme mekanizmasının aydınlatılması için benzer kimyasal yapıları içeren riluzol ve sefiksim etken maddeleri (Şekil 3.91) ile pH 3,0 fosfat, pH 4,7 asetat ve pH 7,0 fosfat tamponları içerisinde DV çalışmaları yapılmıştır (Şekil 3.92).



Şekil 3.91. Riluzol (A) ve sefiksim (B) etken maddelerinin kimyasal formülleri



Şekil 3.92. pH 3,0 fosfat (A), pH 4,7 asetat (B) ve pH 7,0 fosfat tamponları içerisinde $6,60 \times 10^{-5}$ M pramipeksol (1), $4,40 \times 10^{-5}$ M sefiksım (2) ve $8,54 \times 10^{-5}$ M riluzol (3)'e ait dönüşümlü voltamogramlar. Tarama hızı: 100 mV s^{-1} .

3.4.7. Modifiye Camı Karbon Elektrot Kullanılarak Geliştirilen Yöntem ile Yapılan Girişim Çalışmaları

Geliştirilen AdSDPV tekniğinin biyolojik sıvılarda bulunan bazı maddeler ve iyonlardan etkilenip etkilenmediği hakkında fikir sahibi olmak amacıyla modifiye elektrot kullanılarak girişim çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalarda $3,30 \times 10^{-7}$ M derişimde pramipeksol ve Ca^{2+} ($2,5 \times 10^{-5}$ M), Na^{+} ($4,3 \times 10^{-5}$ M), K^{+} ($2,5 \times 10^{-5}$ M), glikoz ($5,55 \times 10^{-6}$ M), askorbik asit ($5,67 \times 10^{-6}$ M), ürik asit ($5,94 \times 10^{-6}$ M), dopamin ($5,55 \times 10^{-6}$ M) ile ayrı ayrı pH 3,0 fosfat tamponu içerisinde çalışılmıştır. Yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde AdSDPV tekniğinin Ca^{2+} , Na^{+} , K^{+} , glikoz, askorbik

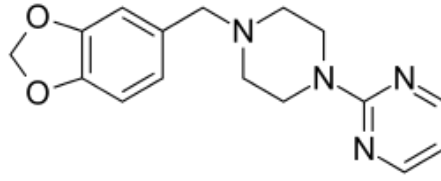
asit ve dopamin pramipeksol cevabını %10'dan fazla etkilemezken; ürik asit, pramipeksol cevabını %10'dan fazla etkilemiştir.

3.5. Piribedil'in Karbon Bazlı Katı Elektrotlarla Yapılan Voltametrik Çalışmaları

Piribedil'in (Şekil 3.93) modifiye edilmemiş ve çeşitli nanopartiküllerle modifiye edilmiş elektrotlarla pH 2,0 fosfat tamponu içerisinde elde edilen sonuçları Çizelge 3.11'de özetlenmiştir.

Çizelge 3.11. Piribedil'in pH 2,0 fosfat tamponu içerisinde farklı elektrotlarla AdSDPV (0 V, 60 s) ile elde edilen cevaplarının karşılaştırılması.

Elektrot	Derişim (M)	Potansiyel (V)	Akım (μ A)	Sonuç
KPE (%75:25)	$1,68 \times 10^{-5}$	0,912	0,364	Tekar edilebilir değil
Fe ₂ O ₃ /KPE	$1,68 \times 10^{-5}$	0,912	0,348	KPE'ye göre artış yok
ZnO/KPE	$1,68 \times 10^{-5}$	0,912	0,343	KPE'ye göre artış yok
TiO ₂ /KPE	$1,68 \times 10^{-5}$	0,912	0,446	KPE'ye göre artış yok
Elmas NP/KPE	$1,68 \times 10^{-5}$	0,896	0,546	KPE'ye göre artış yok
CKE	$1,68 \times 10^{-5}$	1,135	0,734	Basılı çalışması var
fÇDKNT/CKE	$1,68 \times 10^{-5}$	1,055	1,724	Kararlı ve tekrar edilebilir değil
ÇDKNT/CKE	$1,68 \times 10^{-5}$	1,158	0,772	Cevapta artış yok
fÇDKNT/AgNP/CKE	$1,68 \times 10^{-5}$	1,079	1,418	fÇDKNT/CKE'ye göre artış yok
fÇDKNT/AuNP/CKE	$1,68 \times 10^{-5}$	1,055	1,789	fÇDKNT/CKE'ye göre artış yok
EPPGE	$1,68 \times 10^{-6}$	1,126	0,203	Kararlı ve tekrar edilebilir değil
fÇDKNT/EPPGE	$1,68 \times 10^{-6}$	1,103	1,174	Kararlı ve tekrar edilebilir değil
AuNP/fÇDKNT/EPPGE	$1,68 \times 10^{-6}$	1,103	1,038	fÇDKNT/EPPGE'ye göre artış yok
AgNP/EPPGE	$1,68 \times 10^{-6}$	1,118	0,769	fÇDKNT/EPPGE'ye göre artış yok
BDDE	$1,68 \times 10^{-6}$	1,174	0,084	Analiz için seçilen elektrot
fÇDKNT/BDDE	$1,68 \times 10^{-6}$	1,118	0,562	Kararlı ve tekrar edilebilir değil

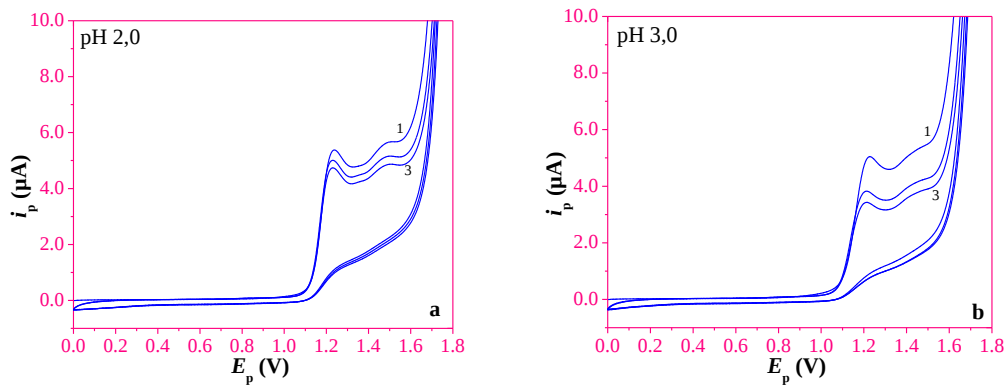


Şekil 3.93. Piribedil'in kimyasal yapısı (<https://en.wikipedia.org/wiki/Piribedil>. Erişim tarihi: 21/10/2015).

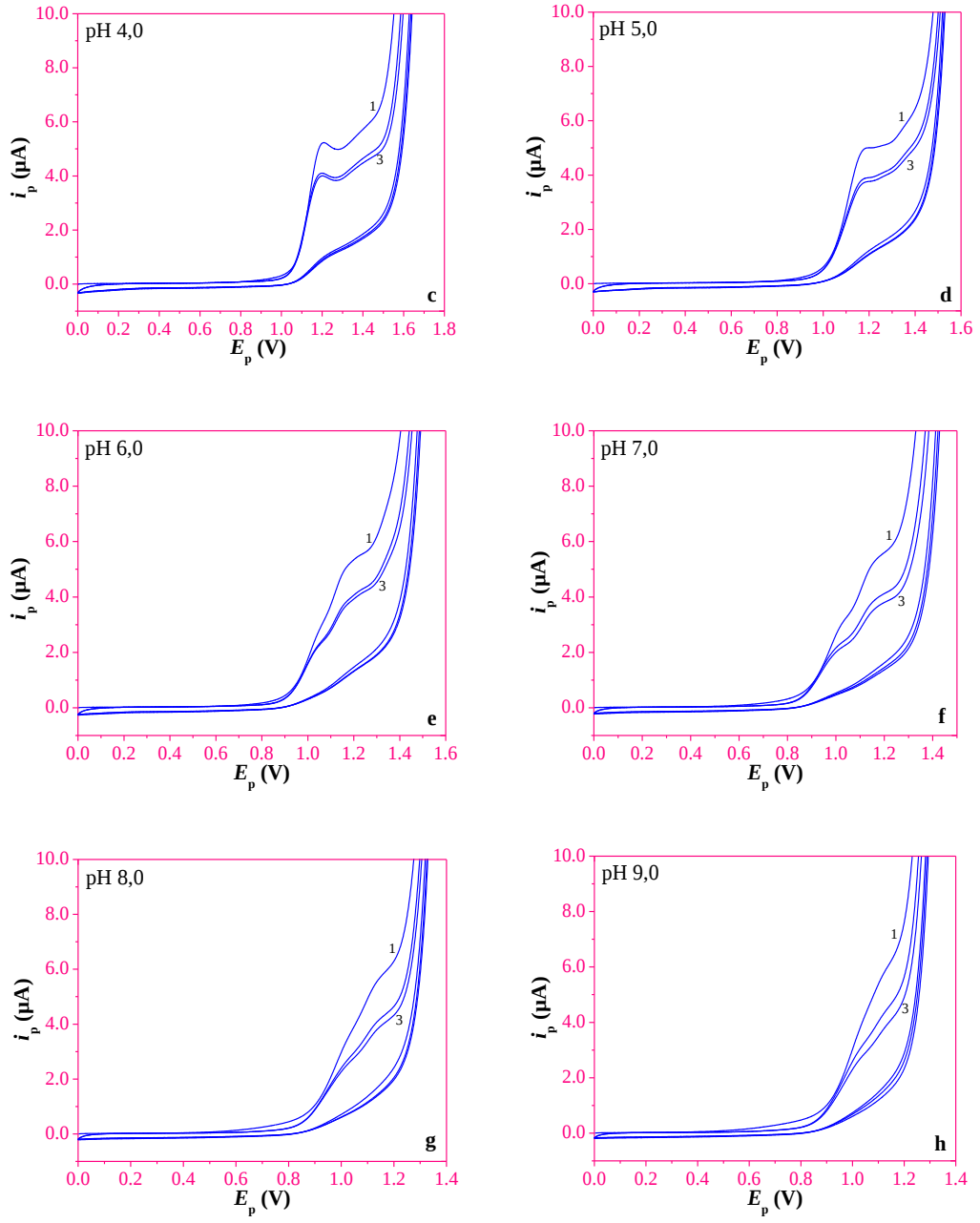
3.5.1. Piribedil'in Edge Plane Piroolitik Grafit ve Bor ile Katkılandırılmış Elmas Elektrot ile Yapılan Dönüşümlü Voltametri Çalışmaları

$6,70 \times 10^{-5}$ M piribedil'in yükseltgenme davranışı edge plane pirolitik grafit (EPPG) ve bor ile katkılandırılmış elmas (BDD) elektrot ile pH 2,0 – 8,0 fosfat, pH 3,7 – 5,7 asetat ve pH 2,0 – 12,0 BR tamponları içerisinde, 0,1 M ve 0,5 M H_2SO_4 içerisinde DV ile incelenmiştir. Yine bu teknik kullanılarak 0.1 M H_2SO_4 içerisinde hız taraması çalışmaları da yapılmıştır. Tüm pH değerlerinde geri dönüşümsüz voltamogramlar elde edilmiştir.

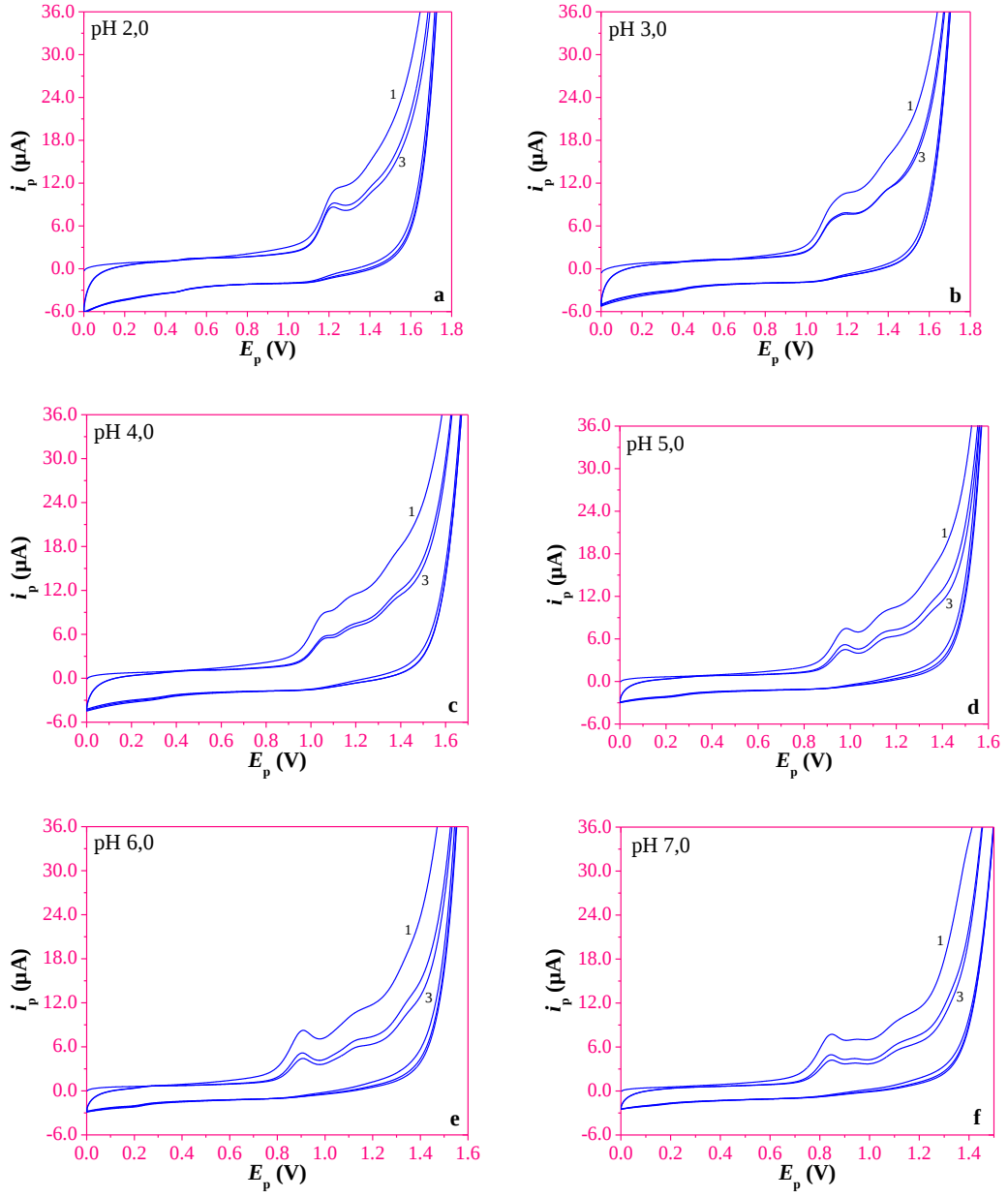
$6,70 \times 10^{-5}$ M derişimde piribedil'in pH 2,0 – 10,0 aralığındaki BR tamponları içerisinde BDDE ve EPPGE ile elde edilen dönüşümlü voltamogramları sırasıyla Şekil 3.94 ve 3.95'te görülmektedir. BDDE ile $6,70 \times 10^{-5}$ M derişimde piribedil için pH 10,0 – 12,0 BR tamponlarında pik gözlenememiştir.



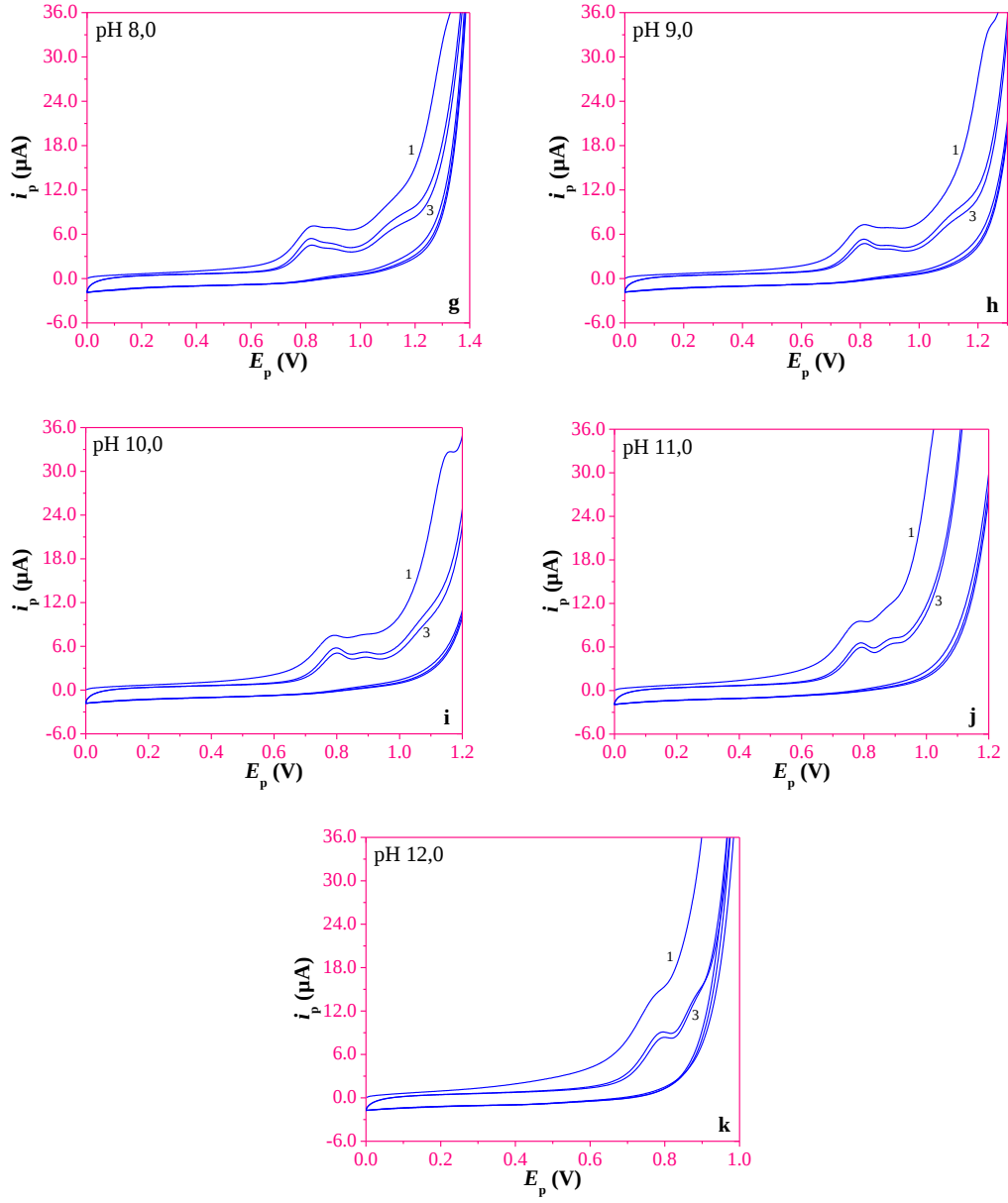
Şekil 3.94. $6,70 \times 10^{-5}$ M piribedil'in pH 2,0 (a), 3,0 (b), 4,0 (c), 5,0 (d), 6,0 (e), 7,0 (f), 8,0 (e) ve 9,0 (h) BR tamponları içerisinde BDDE ile elde edilen dönüşümlü voltamogramları. Tarama hızı: 100 mV.



Şekil 3.94. Devam. $6,70 \times 10^{-5}$ M piribedil'in pH 2,0 (a), 3,0 (b), 4,0 (c), 5,0 (d), 6,0 (e), 7,0 (f), 8,0 (e) ve 9,0 (h) BR tamponları içerisinde BDDE ile elde edilen dönüşümlü voltamogramları. Tarama hızı: 100 mV.

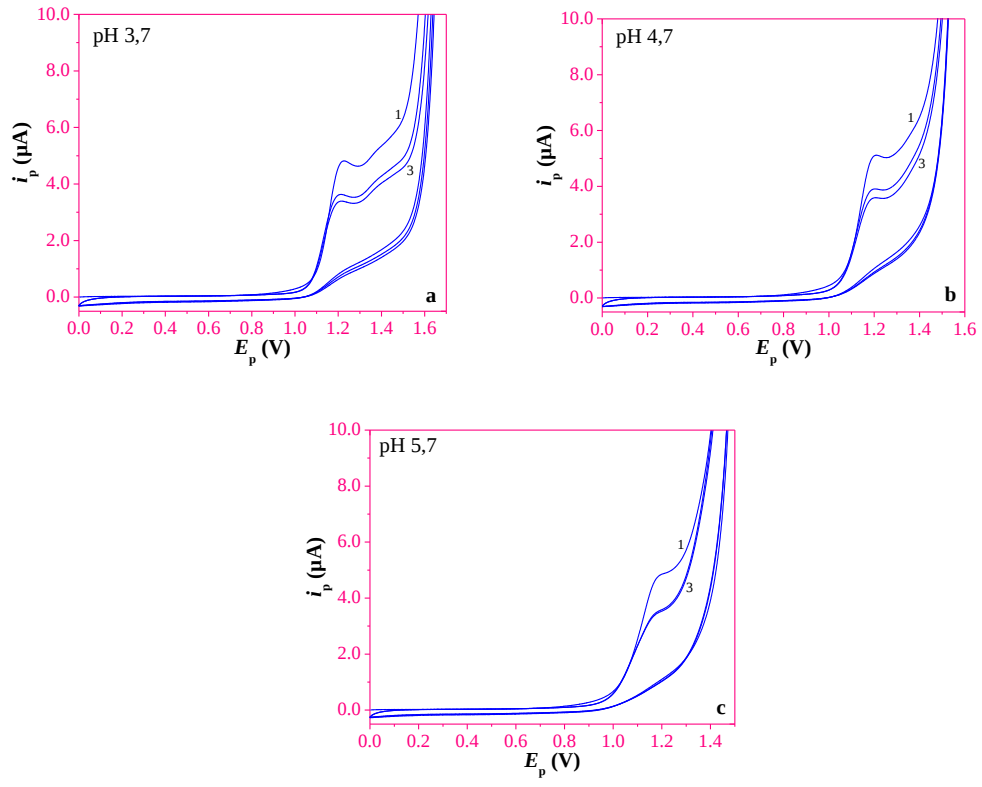


Şekil 3.95. $6,70 \times 10^{-5}$ M piribedil'in pH 2,0 (a), 3,0 (b), 4,0 (c), 5,0 (d), 6,0 (e), 7,0 (f), 8,0 (g), 9,0 (h), 10,0 (i), 11,0 (j) ve 12,0 (k) BR tamponları içerisinde EPPGE ile elde edilen dönüşümlü voltamogramları. Tarama hızı: 100 mV s^{-1} .

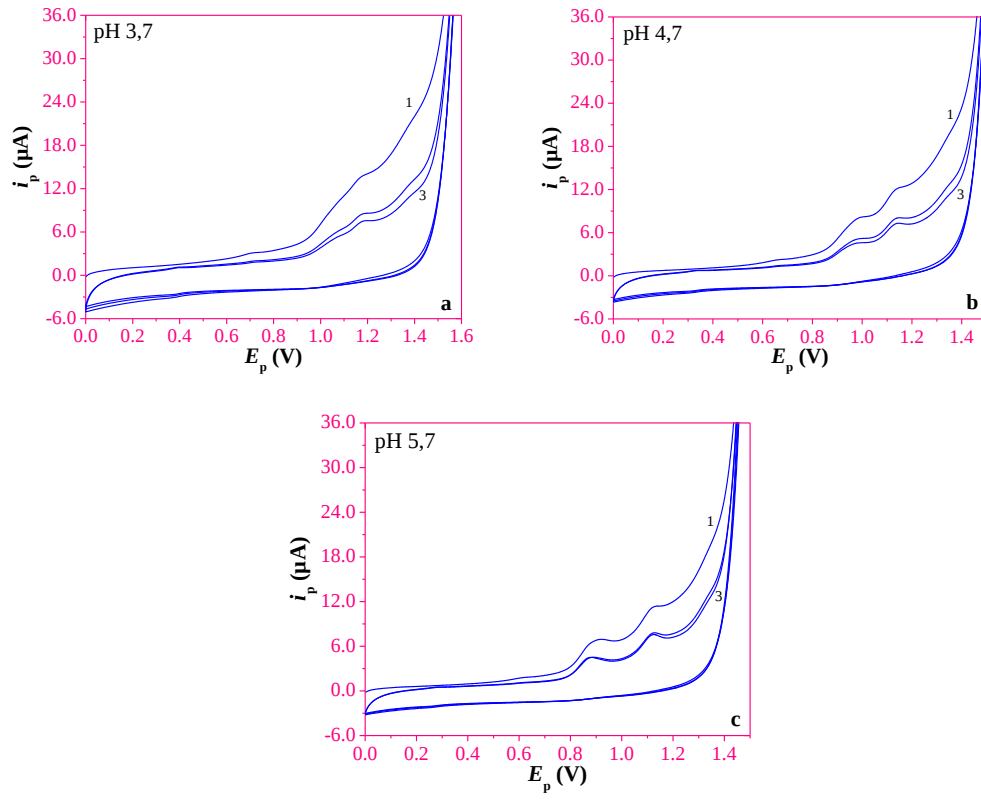


Şekil 3.95. Devam. $6,70 \times 10^{-5}$ M piribedil'in pH 2,0 (a), 3,0 (b), 4,0 (c), 5,0 (d), 6,0 (e), 7,0 (f), 8,0 (g), 9,0 (h), 10,0 (i), 11,0 (j) ve 12,0 (k) BR tamponları içerisinde EPPGE ile elde edilen dönüşümlü voltamogramları. Tarama hızı: 100 mV s^{-1} .

$6,70 \times 10^{-5}$ M derişimde piribedil'in pH 3,7 – 5,7 aralığındaki asetat tamponları içerisinde her iki elektrotla elde edilen voltamogramları Şekil 3.96 ve 3.97'de görülmektedir.

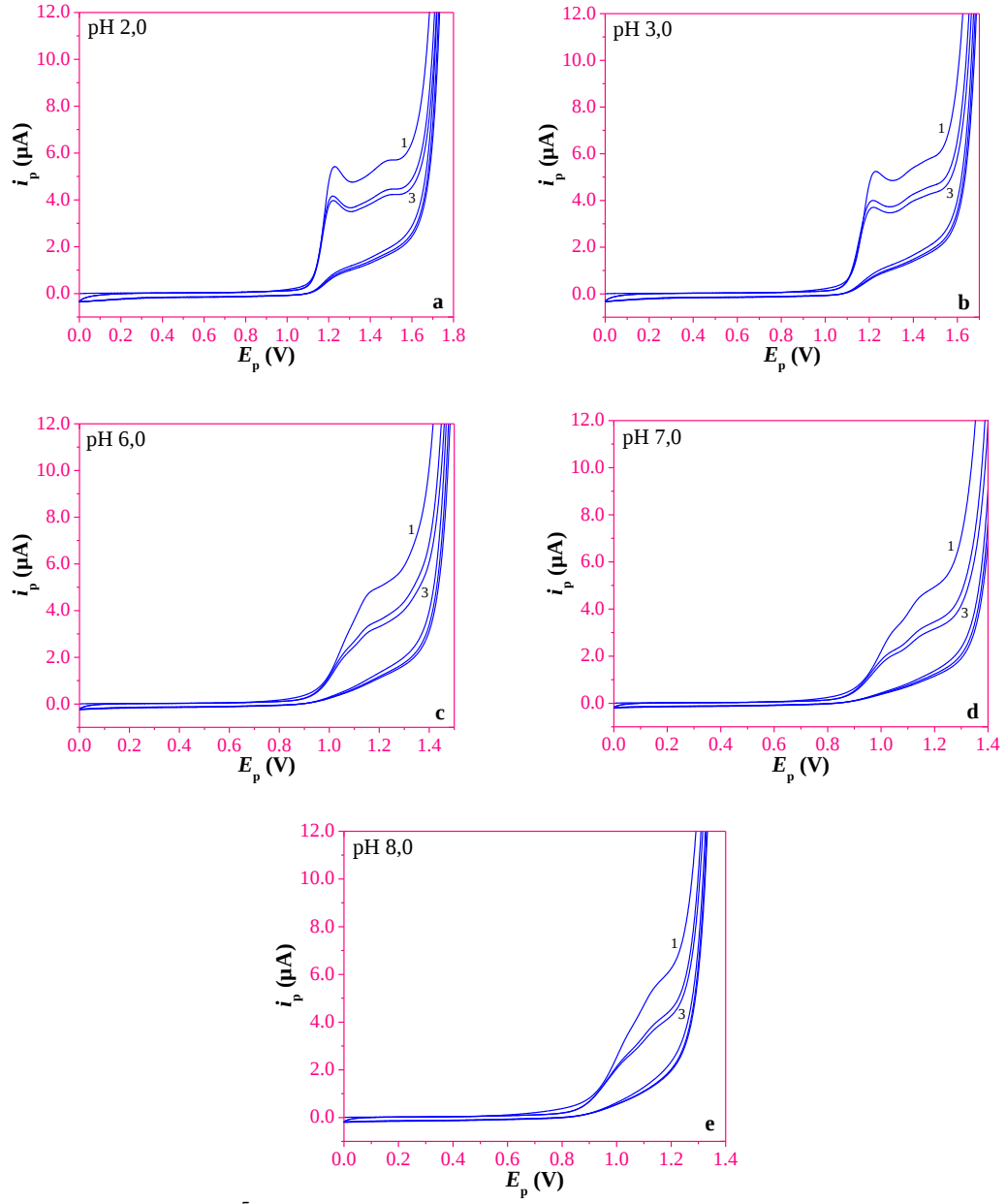


Şekil 3.96. $6,70 \times 10^{-5}$ M piribedil'in pH 3,7 (a), 4,7 (b) ve 5,7 (c) asetat tamponları içerisinde BDDE ile elde edilen dönüşümlü voltamogramları. Tarama hızı: 100 mV s^{-1} .

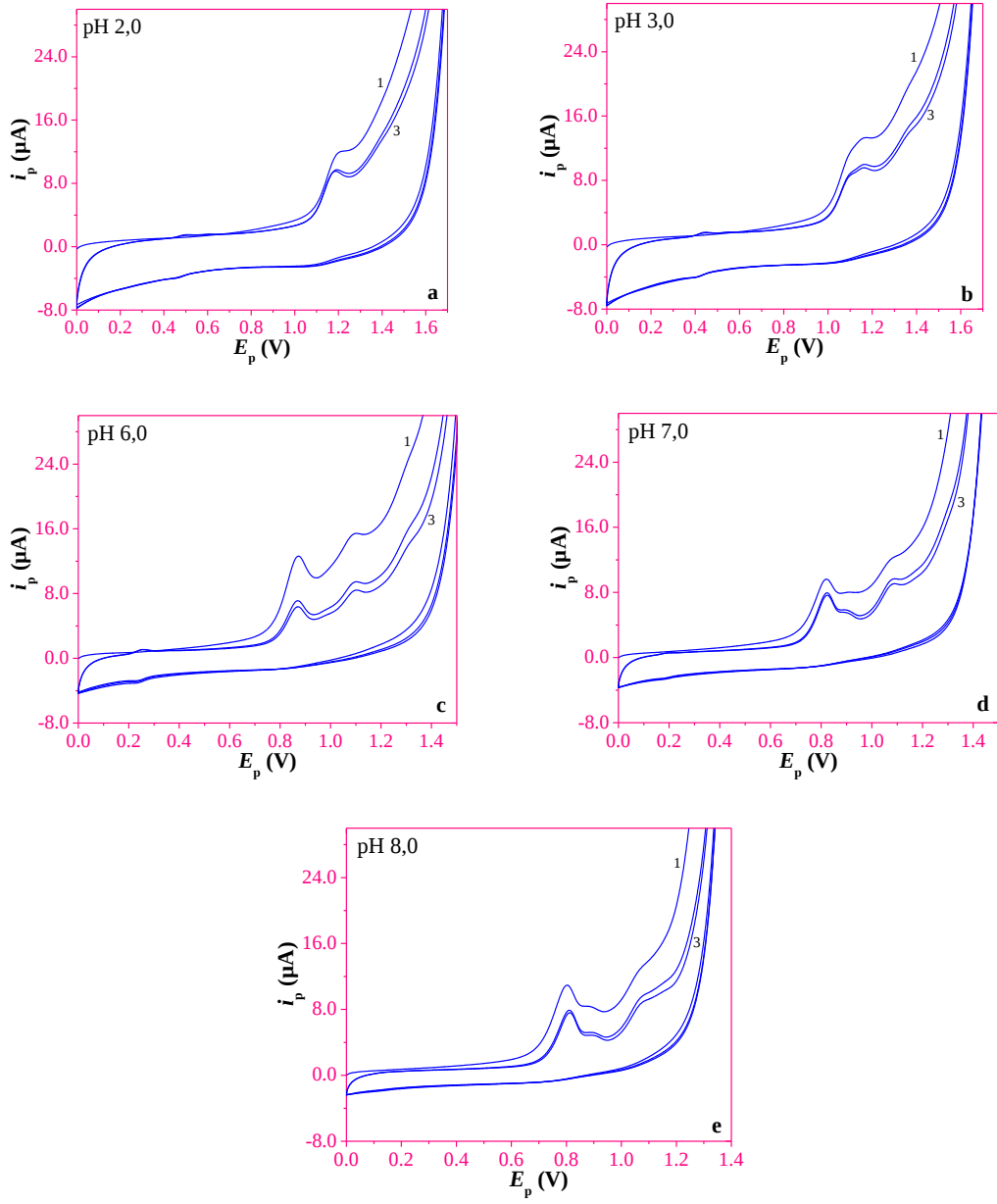


Şekil 3.97. $6,70 \times 10^{-5}$ M piribedil'in pH 3,7 (a), 4,7 (b) ve 5,7 (c) asetat tamponları içerisinde EPPGE ile elde edilen dönüşümlü voltamogramları. Tarama hızı: 100 mV s^{-1} .

$6,70 \times 10^{-5}$ M derişimde piribedil'in pH 2,0 – 8,0 fosfat tamponları içerisinde her iki elektrotla da elde edilen voltamogramları Şekil 3.98 ve 3.99'da görölmektedir.

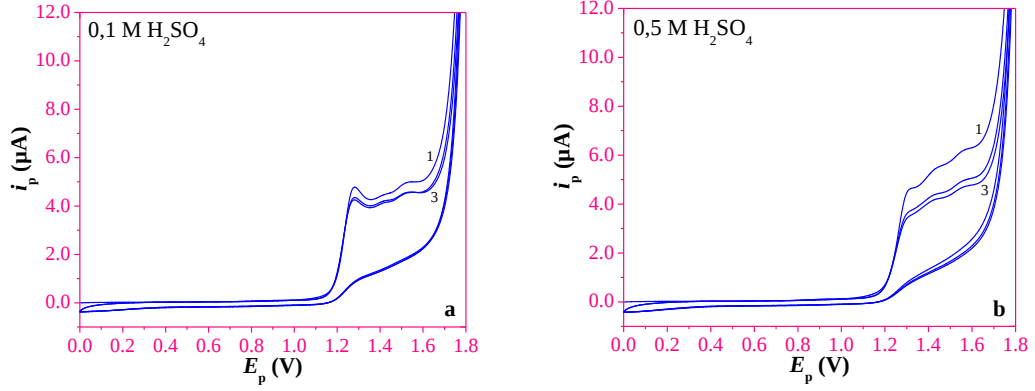


Şekil 3.98. $6,70 \times 10^{-5}$ M piribedil'in pH 2,0 (a), 3,0 (b), 6,0 (c), 7,0 (d) ve 8,0 (e) fosfat tamponları içerisinde BDDE ile elde edilen dönüşümlü voltamogramları. Tarama hızı: 100 mV s^{-1} .

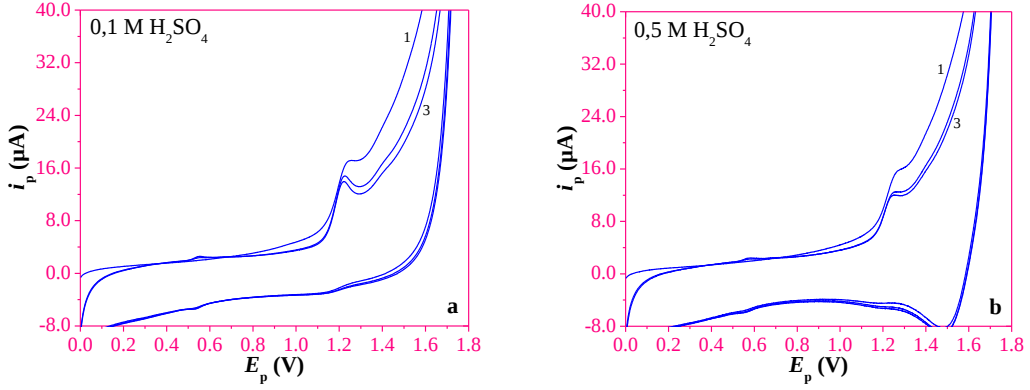


Şekil 3.99. $6,70 \times 10^{-5}$ M piribedil'in pH 2,0 (a), 3,0 (b), 6,0 (c), 7,0 (d) ve 8,0 (e) fosfat tamponları içerisinde EPPGE ile elde edilen dönüşümlü voltamogramları. Tarama hızı: 100 mV s^{-1} .

$6,70 \times 10^{-5}$ M derişimde piribedil'in 0,5 M ve 0,1 M H_2SO_4 içerisinde her iki elektrotla elde edilen voltamogramları Şekil 3.100 ve 3.101'de görölmektedir.



Şekil 3.100. $6,70 \times 10^{-5}$ M piribedil'in 0,1 M H_2SO_4 (a) ve 0,5 M H_2SO_4 (b) içerisinde BDDE ile elde edilen dönüşümlü voltamogramları. Tarama hızı: 100 mV s^{-1} .



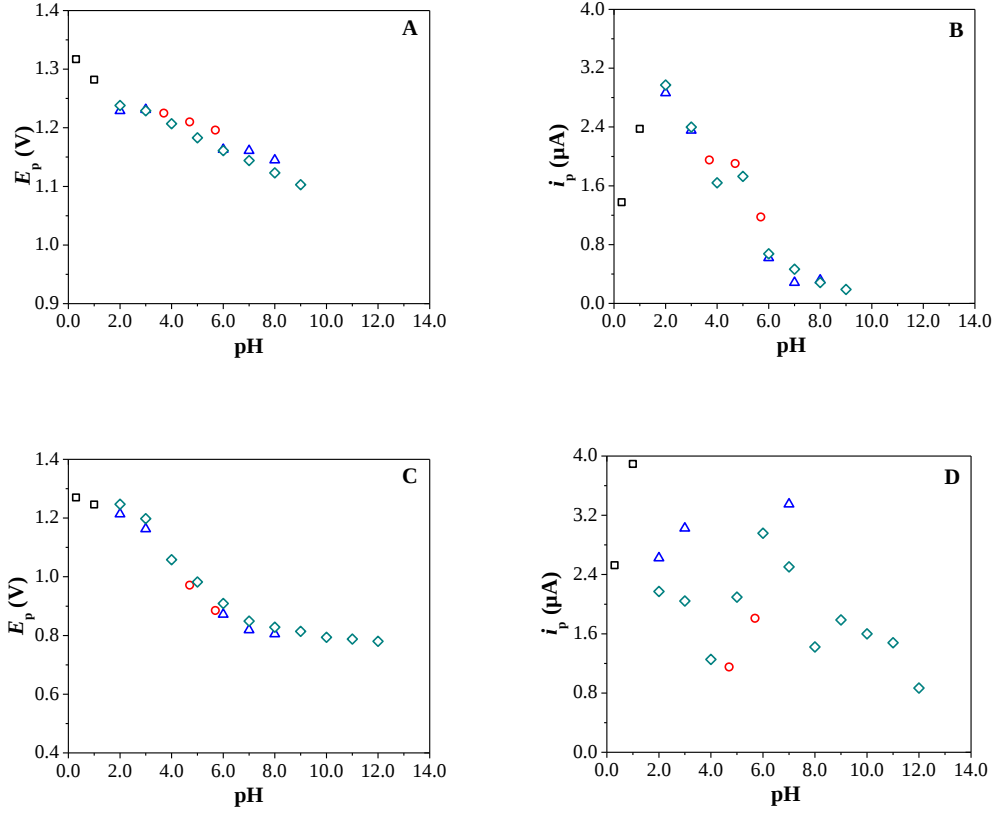
Şekil 3.101. $6,70 \times 10^{-5}$ M piribedil'in 0,1 M H_2SO_4 (a) ve 0,5 M H_2SO_4 (b) içerisinde EPPGE ile elde edilen dönüşümlü voltamogramları. Tarama hızı: 100 mV s^{-1} .

BDDE ile DV kullanılarak yapılan pH taraması sonucunda pH değeri arttıkça piribedil'e ait pikin daha az pozitif potansiyellere kaydığı görülmüştür (Şekil 3.102). Bu elektrot kullanılarak DV ile elde edilen $E_p - \text{pH}$ doğru denklemi aşağıdaki gibidir:

$$E_p (\text{mV}) = -22,94 \text{ pH} + 1302,6; r = 0,988 (\text{pH } 0,3 - 9,0)$$

EPPGE ile DV kullanılarak yapılan pH taraması sonucunda pH değeri arttıkça piribedil'e ait pikin daha az pozitif potansiyellere kaydığı görülmüştür (Şekil 3.102). pH 7,0'dan sonra bu kayma azalmıştır. Bu elektrot kullanılarak DV ile elde edilen $E_p - \text{pH}$ doğru denklemi aşağıdaki gibidir:

$$E_p (\text{mV}) = -66,70 \text{ pH} + 1312; r = 0,992 (\text{pH } 0,3 - 7,0)$$



Şekil 3.102. $6,70 \times 10^{-5}$ M piribedil'in farklı pH değerlerinin dönüşümlü voltamogramlara göre pik potansiyeli (A ve C) ve pik akımı (B ve D) üzerine etkisini gösteren BDDE (A ve B) ve EPPGE (C ve D) ile elde edilen eğriler. Tarama hızı: 100 mV/s. (□): H_2SO_4 , (○): Asetat tamponu, (◇): BR tamponu, (Δ): Fosfat tamponu.

$6,70 \times 10^{-5}$ M derişimde piribedil için BDDE ile 0,1 M H_2SO_4 ve pH 3,7 asetat tamponu içinde 5 – 1000 $mV s^{-1}$ aralığındaki tarama hızlarında voltamogramlar kaydedilmiştir. Aynı derişimde piribedil için EPPGE ile aynı tarama hızı aralığında 0,1 M H_2SO_4 içerisinde hız taraması çalışmaları gerçekleştirilmiştir. BDDE için tarama hızının kare kökü ile pik akımı arasındaki ilişkileri gösteren grafikler Şekil 3.103'te verilmiştir.

$\log v - \log i_p$ eğrilerinin eğim değerleri BDDE için 0,1 M H_2SO_4 ve pH 3,7 asetat tamponu içinde (Şekil 3.103B ve D) sırasıyla 0,468 ve 0,483 olarak bulunmuştur, buradan elde edilen doğru denklemleri,

$$\log i_p (\mu A) = 0,468 \log v (mV s^{-1}) + 0,5018; r = 0,998 (n = 10) (0,1 M H_2SO_4)$$

$$\log i_p (\mu\text{A}) = 0,483 \log v (\text{mV s}^{-1}) + 0,6501; r = 0,997 (n = 10) (\text{pH } 3,7)$$

olarak bulunmuştur.

$\log v - \log i_p$ eğrisinin eğim değeri EPPGE için 0,1 M H₂SO₄ (Şekil 3.104B) 0,505 olarak bulunmuştur, buradan elde edilen doğru denklemi,

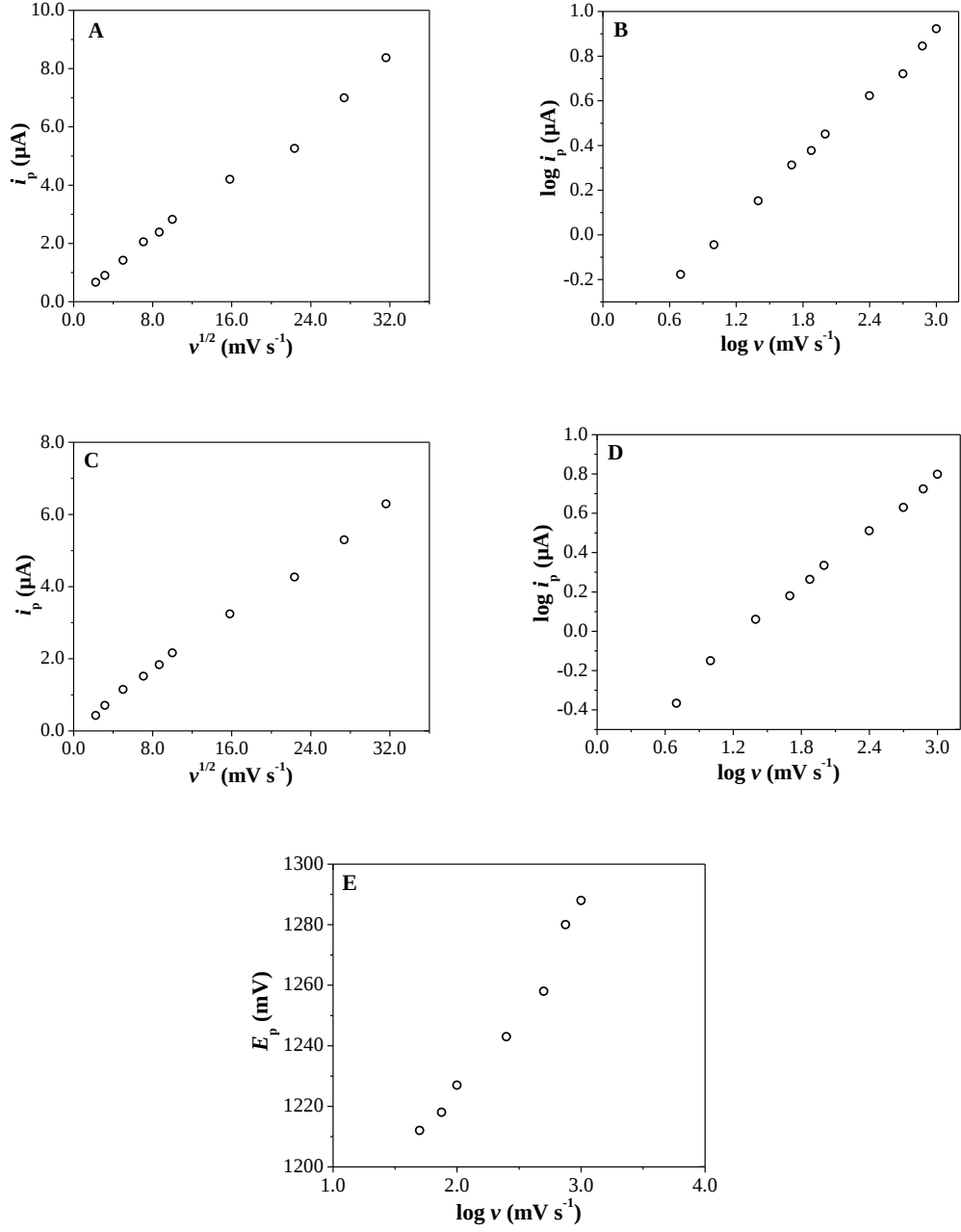
$$\log i_p (\mu\text{A}) = 0,505 \log v (\text{mV s}^{-1}) + 0,4984; r = 0,998 (n = 10)$$

Yukarıdaki denklemlerin eğim değerlerinin teorik değer olan 0,5'e yakın olması reaksiyonun difüzyon kontrollü olduğunu göstermektedir (Laviron ve ark., 1980). 5 – 1000 mV s⁻¹ tarama hızı aralığında potansiyelin, hız artışıyla birlikte BDDE için 0,1 M H₂SO₄ ve pH 3,7 asetat tamponu içinde sırasıyla 54 ve 96 mV daha pozitif potansiyel değerlerine; EPPGE için 0,1 M H₂SO₄ içinde 49 mV daha pozitif potansiyel değerlerine kaydığı görülmüştür.

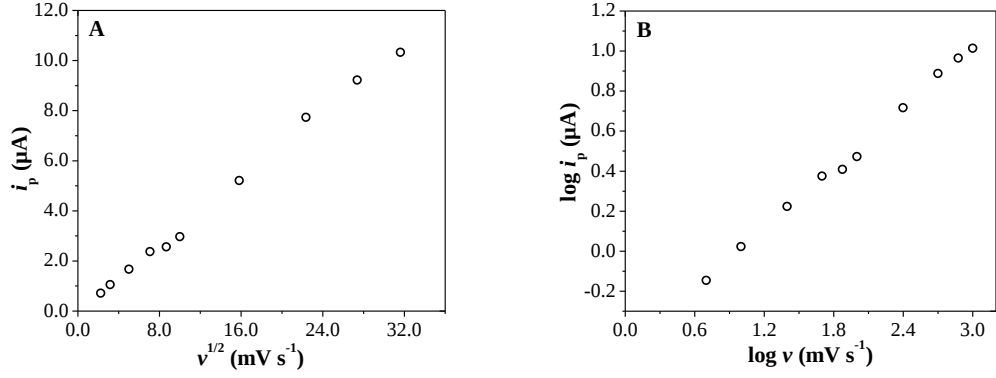
Piribedil için pH 3,7 asetat tamponu içerisinde BDDE ile yapılan hız taraması sonuçlarına göre çizilen $E_p - \log v$ eğrisine (Şekil 3.103E) ait eğim değeri 57,27 olarak bulunmuştur, buradan elde edilen doğru denklemi,

$$E_p (\text{mV}) = 57,27 \log v (\text{mV s}^{-1}) + 1111,2; r = 0,986 (n = 7)$$

şeklindedir.



Şekil 3.103. 0,1 M H₂SO₄ (A ve B) ve pH 3,7 asetat tamponu (C ve D) içinde BDDE ile $6,70 \times 10^{-5}$ M piribedil'in 5 – 1000 mV s⁻¹ aralığında tarama hızının kare kökü ile pik akımı (A ve C), tarama hızının logaritması ile pik akımının logaritması (B ve D) ve pH 3,7 asetat tamponu içerisinde elde edilen tarama hızının logaritması ile pik potansiyeli (E) arasındaki ilişkiyi gösteren eğriler.

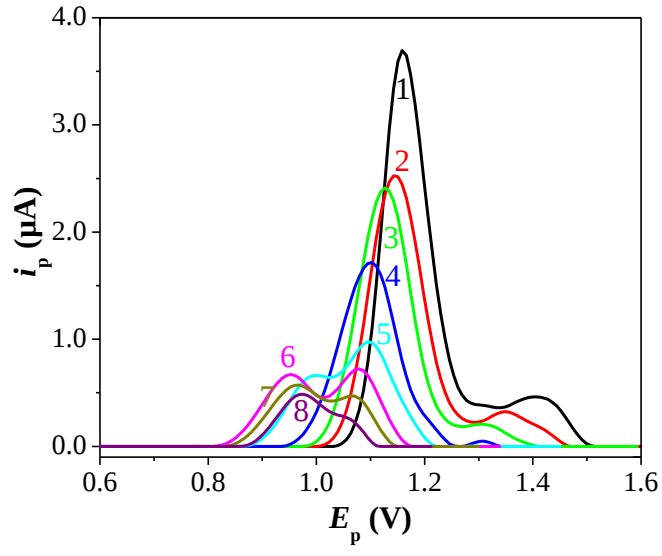


Şekil 3.104. 0,1 M H_2SO_4 içinde EPPGE ile $6,70 \times 10^{-5}$ M piribedil'in 5 – 1000 mVs^{-1} aralığında tarama hızının kare kökü ile pik akımı (A) ve tarama hızının logaritması ile pik akımının logaritması (B) arasındaki ilişkiyi gösteren eğriler.

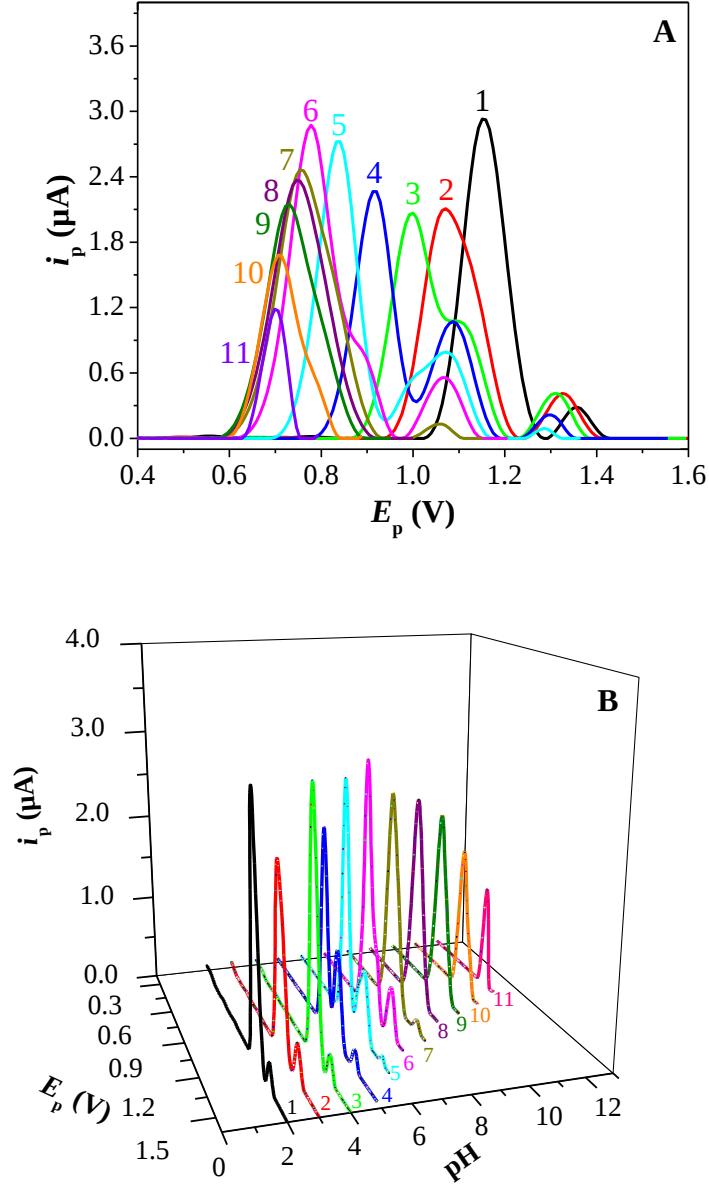
3.5.2. Piribedil'in Edge Plane Pirolitik Grafit ve Bor ile Katkılandırılmış Elmas Elektrot ile Yapılan Diferansiyel Puls Voltametrisi Çalışmaları

DPV tekniği kullanılarak $6,70 \times 10^{-5}$ M piribedil'in yükseltgenme davranışı BDD ve EPPG elektrotlar ile pH 2,0 – 8,0 fosfat, pH 3,7 – 5,7 asetat, pH 2,0 – 12,0 BR tamponları, 0,1 M ve 0,5 M H_2SO_4 içerisinde incelenmiştir.

$6,70 \times 10^{-5}$ M derişimde piribedil'in pH 2,0 – 10,0 aralığındaki BR tamponları içerisinde BDDE ve pH 2,0 – 12,0 aralığındaki BR tamponları içerisinde EPPGE ile elde edilen DP voltamogramları Şekil 3.105 ve 3.106'da görülmektedir.

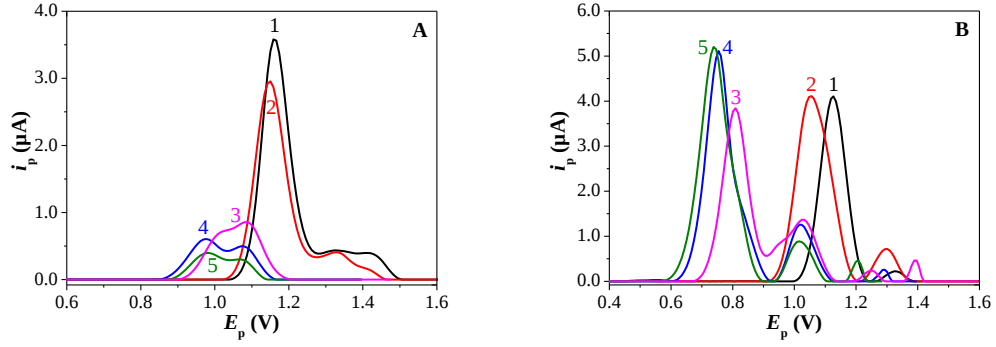


Şekil 3.105. $6,70 \times 10^{-5}$ M piribedil'in pH 2,0 (1), 3,0 (2), 4,0 (3), 5,0 (4), 6,0 (5), 7,0 (6), 8,0 (7) ve 9,0 (8) BR tamponları içerisinde BDDE ile elde edilen DP voltamogramları.



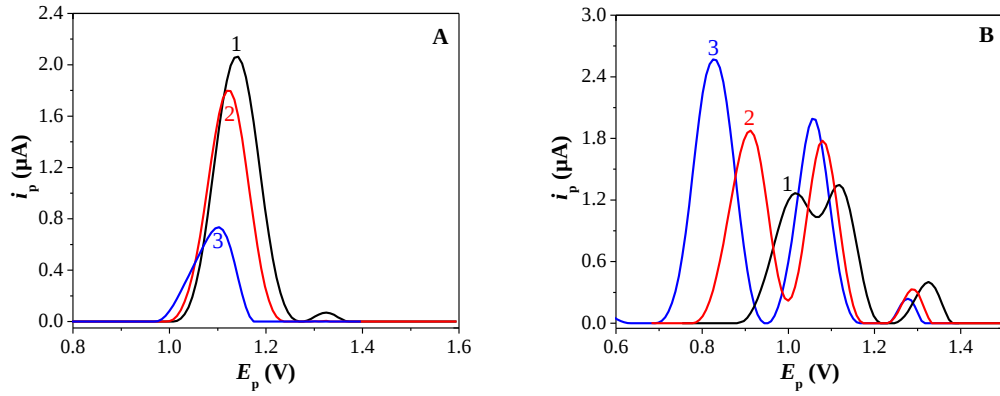
Şekil 3.106. $6,70 \times 10^{-5}$ M piribedil'in pH 2,0 (1), 3,0 (2), 4,0 (3), 5,0 (4), 6,0 (5), 7,0 (6), 8,0 (7), 9,0 (8), 10,0 (9), 11,0 (10) ve 12,0 (11) BR tamponları içerisinde EPPGE ile elde edilen iki boyutlu (A) ve üç boyutlu (B) DP voltamogramları.

$6,70 \times 10^{-5}$ M derişimde piribedil'in pH 2,0 – 8,0 aralığındaki fosfat tamponları içerisinde BDDE ve EPPGE ile elde edilen DP voltamogramları Şekil 3.107'de görülmektedir.



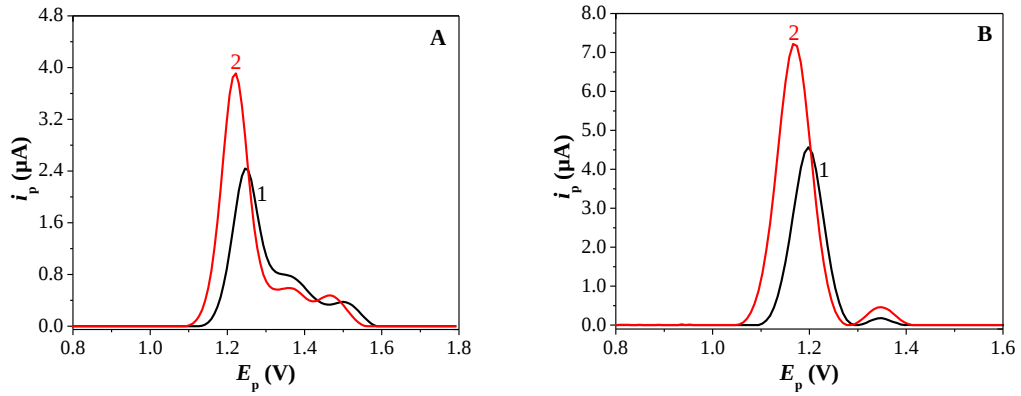
Şekil 3.107. $6,70 \times 10^{-5}$ M piribedil'in pH 2,0 (1), 3,0 (2), 6,0 (3), 7,0 (4) ve 8,0 (5) fosfat tamponları içerisinde BDDE (A) ve EPPGE (B) ile elde edilen DP voltamogramları.

$6,70 \times 10^{-5}$ M derişimde piribedil'in pH 3,7 – 5,7 aralığındaki asetat tamponları içerisinde BDDE ve EPPGE ile elde edilen DP voltamogramları Şekil 3.108'de görülmektedir.



Şekil 3.108. $6,70 \times 10^{-5}$ M piribedil'in pH 3,7 (1), 4,7 (2) ve 5,7 (3) asetat tamponları içerisinde BDDE (A) ve EPPGE (B) ile elde edilen DP voltamogramları.

$6,70 \times 10^{-5}$ M derişimde piribedil'in 0,5 M ve 0,1 M H_2SO_4 içerisinde BDDE ve EPPGE ile elde edilen DP voltamogramları Şekil 3.109'da görülmektedir.



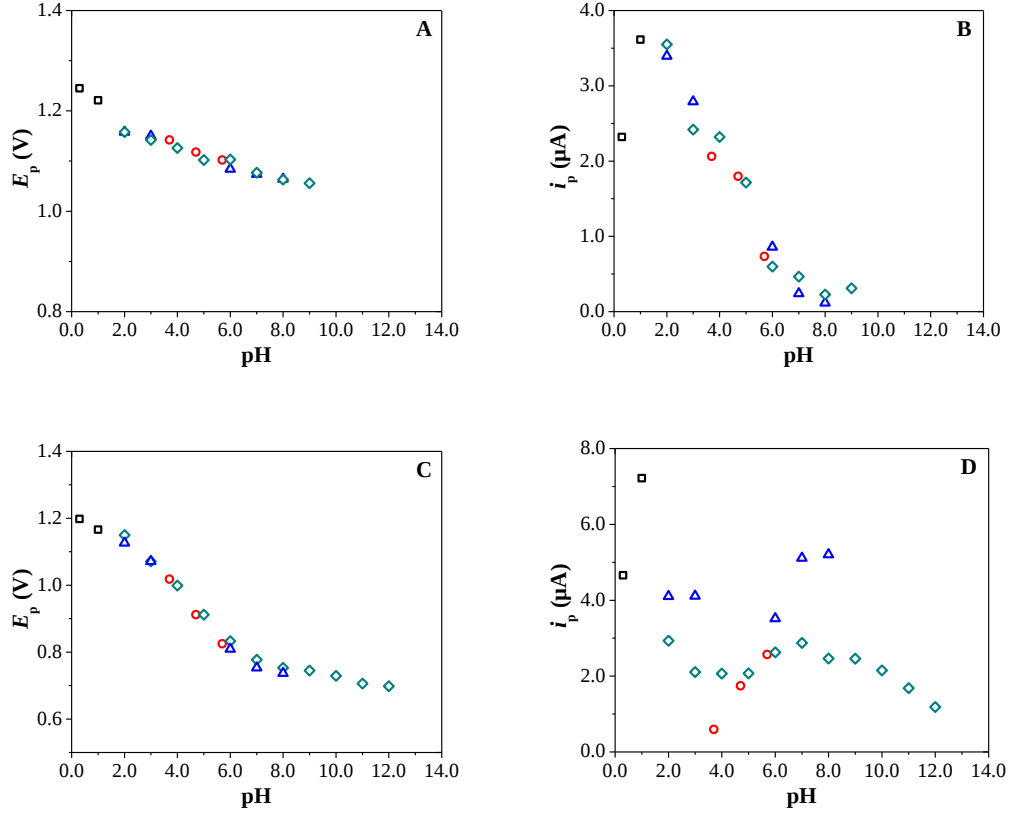
Şekil 3.109. $6,70 \times 10^{-5}$ M piribedil'in 0,5 M H₂SO₄ (1) ve 0,1 M H₂SO₄ (2) içerisinde BDDE (A) ve EPPGE (B) ile elde edilen DP voltamogramları.

BDDE kullanılarak DP voltametri ile yapılan pH taraması sonucunda pH değeri arttıkça piribedil'e ait pikin daha az pozitif potansiyellere kaydığı görülmüştür (Şekil 3.110). DP voltametri ile elde edilen E_p – pH doğru denklemleri aşağıdaki gibidir:

$$E_p \text{ (mV)} = -15,78 \text{ pH} + 1193,4; r = 0,991 \text{ (pH } 2,0 - 9,0) \text{ (BDDE)}$$

EPPGE kullanılarak DP voltametri ile yapılan pH taraması sonucunda pH değeri arttıkça piribedil'e ait pikin daha az pozitif potansiyellere kaydığı görülmüştür. E_p – pH eğrisine bakıldığında pH 7,0'dan önce ve sonra iki farklı eğim gözlenmektedir (Şekil 3.110). DP voltametri ile elde edilen E_p – pH doğru denklemleri aşağıdaki gibidir:

$$E_p \text{ (mV)} = -68,10 \text{ pH} + 1245,2; r = 0,986 \text{ (pH } 0,3 - 7,0) \text{ (EPPGE)}$$

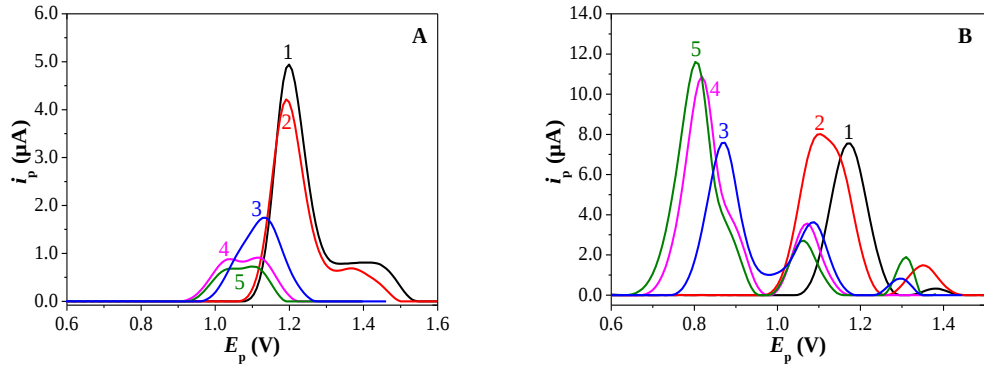


Şekil 3.110. $6,70 \times 10^{-5}$ M piribedil'in farklı pH değerlerinde BDDE (A ve B) ve EPPGE (C ve D) ile elde edilen DP voltamogramlarına göre pik potansiyeli (A ve C) ve pik akımı (B ve D) üzerine etkisini gösteren eğriler. ($\diamond$): BR tamponu, ($\circ$): Asetat tamponu, ($\square$): H_2SO_4 , (Δ): Fosfat tamponu.

3.5.3. Piribedil'in Edge Plane Pirolitik Grafit ve Bor ile Katkılandırılmış Elmas Elektrot ile Yapılan Kare Dalga Voltametrisi Çalışmaları

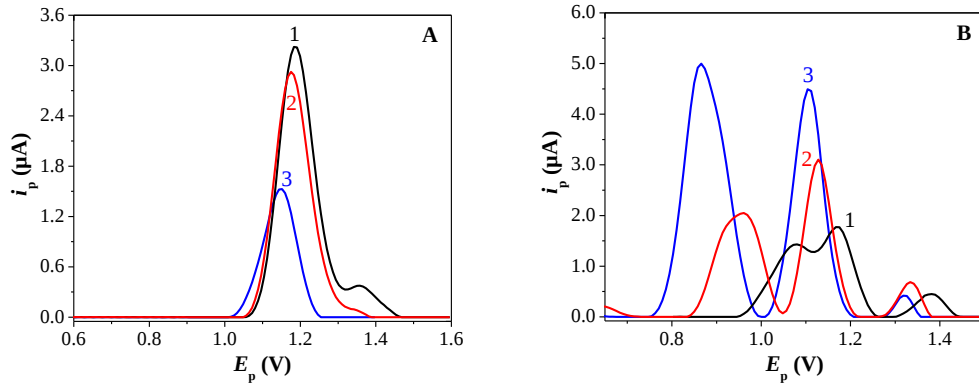
KDV tekniği kullanılarak $6,70 \times 10^{-5}$ M piribedil'in yükseltgenme davranışı BDD ve EPPG elektrotlar ile pH 2,0 – 8,0 fosfat, pH 3,7 – 5,7 asetat, pH 2,0 – 12,0 BR tamponları, 0,1 M ve 0,5 M H_2SO_4 içerisinde incelenmiştir.

$6,70 \times 10^{-5}$ M derişimde piribedil'in pH 2,0 – 8,0 aralığındaki fosfat tamponları içerisinde BDDE ve EPPGE ile elde edilen KD voltamogramları Şekil 3.111'de görülmektedir.



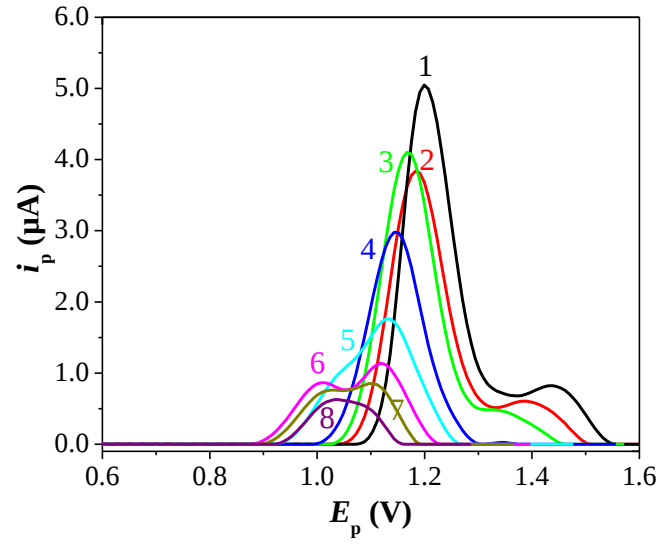
Şekil 3.111. $6,70 \times 10^{-5}$ M piribedil'in pH 2,0 (1), 3,0 (2), 6,0 (3), 7,0 (4) ve 8,0 (5) fosfat tamponları içerisinde BDDE (A) ve EPPGE (B) ile elde edilen KD voltamogramları.

$6,70 \times 10^{-5}$ M derişimde piribedil'in pH 3,7 – 5,7 aralığındaki asetat tamponları içerisinde BDDE ve EPPGE ile elde edilen KD voltamogramları Şekil 3.112'de görölmektedir.

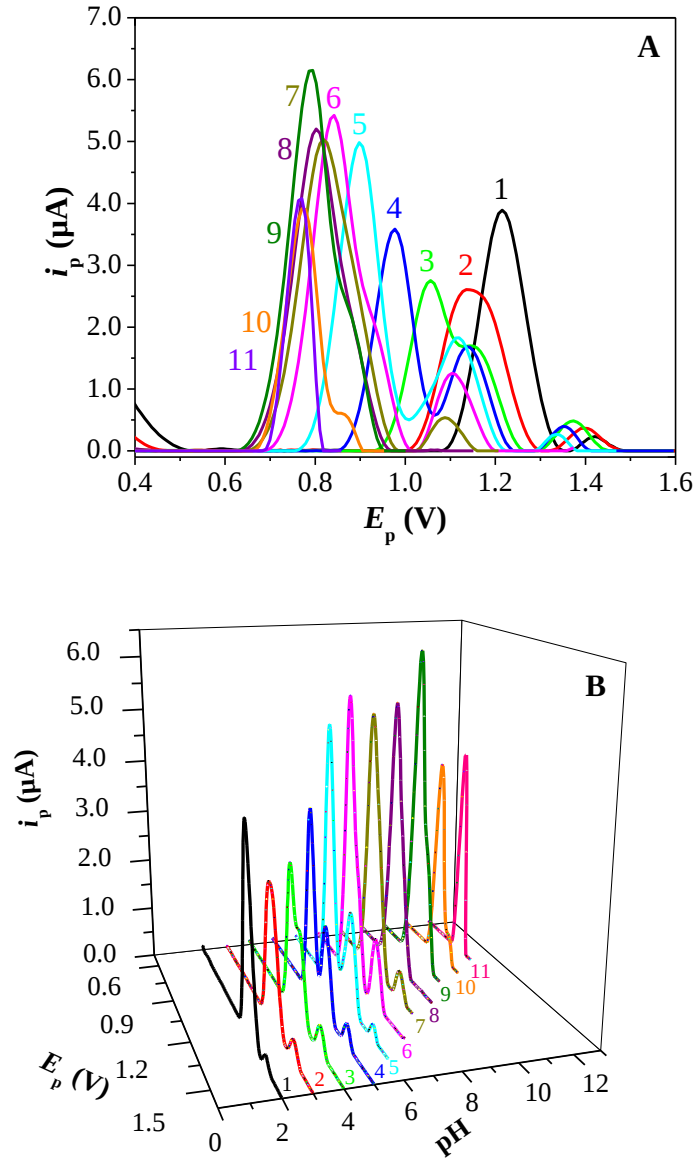


Şekil 3.112. $6,70 \times 10^{-5}$ M piribedil'in pH 3,7 (1), 4,7 (2) ve 5,7 (3) asetat tamponları içerisinde BDDE (A) ve EPPGE (B) ile elde edilen KD voltamogramları.

$6,70 \times 10^{-5}$ M derişimde piribedil'in pH 2,0 ile 12,0 aralığındaki BR tamponları içerisinde BDDE ve EPPGE ile elde edilen KD voltamogramları Şekil 3.113 ve 3114'te görölmektedir.



Şekil 3.113. $6,70 \times 10^{-5}$ M piribedil'in pH 2,0 (1), 3,0 (2), 4,0 (3), 5,0 (4), 6,0 (5), 7,0 (6), 8,0 (7) ve 9,0 (8) BR tamponları içerisinde BDDE ile elde edilen KD voltamogramları.

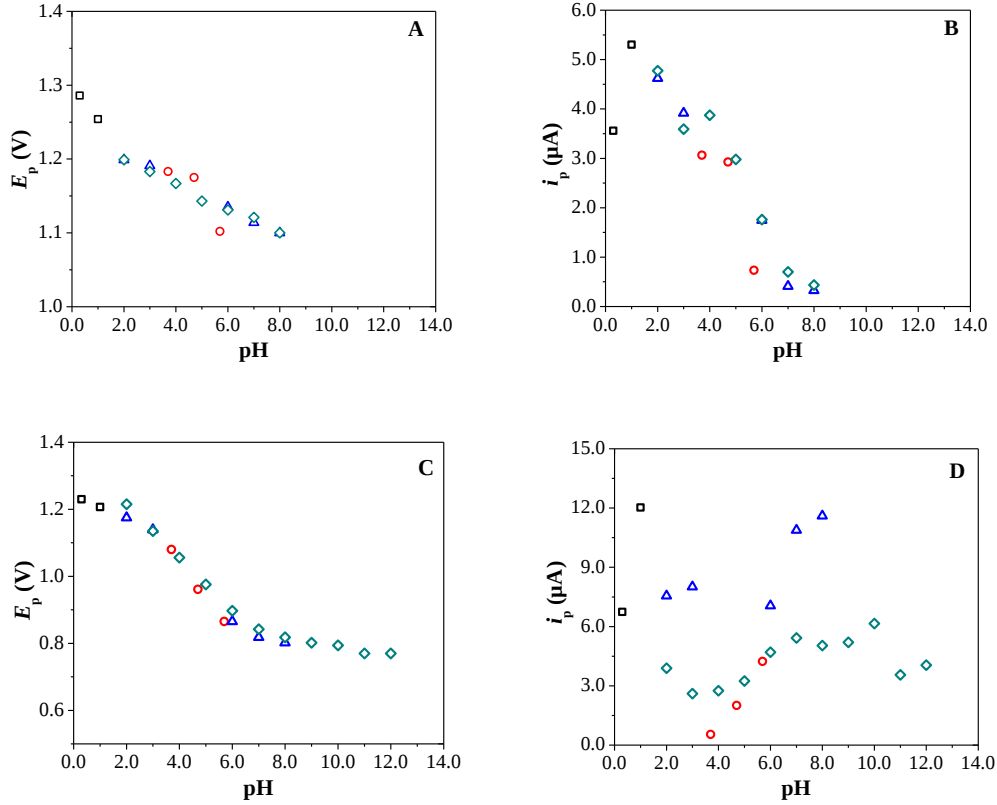


Şekil 3.114. $6,70 \times 10^{-5}$ M piribedil'in pH 2,0 (1), 3,0 (2), 4,0 (3), 5,0 (4), 6,0 (5), 7,0 (6), 8,0 (7), 9,0 (8), 10,0 (9), 11,0 (10) ve 12,0 (11) BR tamponları içerisinde EPPGE ile elde edilen iki boyutlu (A) ve üç boyutlu (B) KD voltamogramları.

KD voltametrisi ile yapılan pH taraması sonucunda pH değeri arttıkça piribedil'e ait pikin BDDE ve EPPGE ile daha az pozitif potansiyellere kaydığı görülmüştür (Şekil 3.115). Bu kayma EPPGE ile pH 7,0'dan sonra azalmıştır. KD voltametrisi ile her iki elektrotla elde edilen E_p – pH doğru denklemleri aşağıdaki gibidir:

$$E_p \text{ (mV)} = -16,81 \text{ pH} + 1234,7; r = 0,988 \text{ (pH 2,0 – 8,0) (BDDE)}$$

$$E_p \text{ (mV)} = -70,65 \text{ pH} + 1332,8; r = 0,995 \text{ (pH 2,0 – 7,0) (EPPGE)}$$

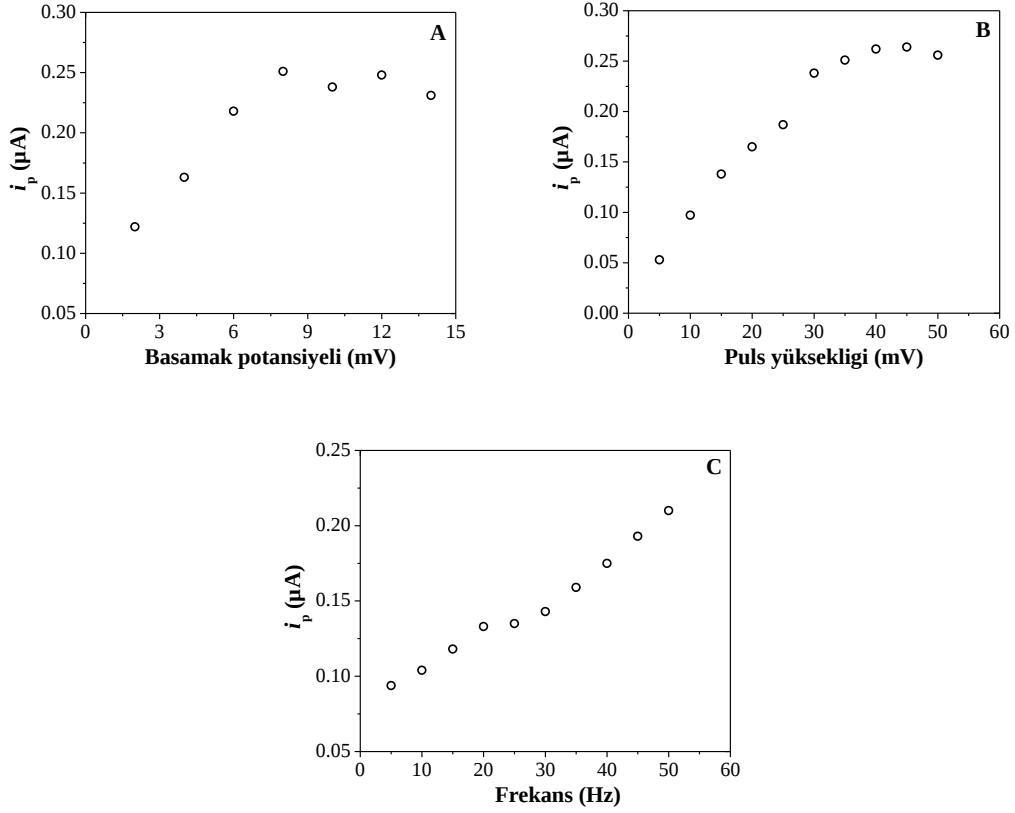


Şekil 3.115. $6,70 \times 10^{-5}$ M piribedil'in farklı pH değerlerinde BDDE (A ve B) ve EPPGE (C ve D) ile elde edilen KD voltamogramlarına göre pik potansiyeli (A ve C) ve pik akımı (B ve D) üzerine etkisini gösteren eğriler. ($\diamond$): BR tamponu, ($\circ$): asetat tamponu, ($\square$): H_2SO_4 , (Δ): fosfat tamponu.

3.5.4. Piribedil için Bor ile Katkılandırılmış Elmas Elektrot ile Yapılan Analiz Çalışmaları

Piribedil için BDDE ile DPV ve KDV teknikleri kullanılarak pH 3,7 asetat tamponu içerisinde analiz çalışmaları yapılmıştır.

KDV tekniği için basamak potansiyeli, puls yüksekliği ve frekans parametreleri $3,35 \times 10^{-6}$ M derişimde piribedil kullanarak optimize edilmiş ve en uygun değerler sırasıyla 8 mV, 40 mV ve 50 Hz olarak bulunmuştur (Şekil 3.116).



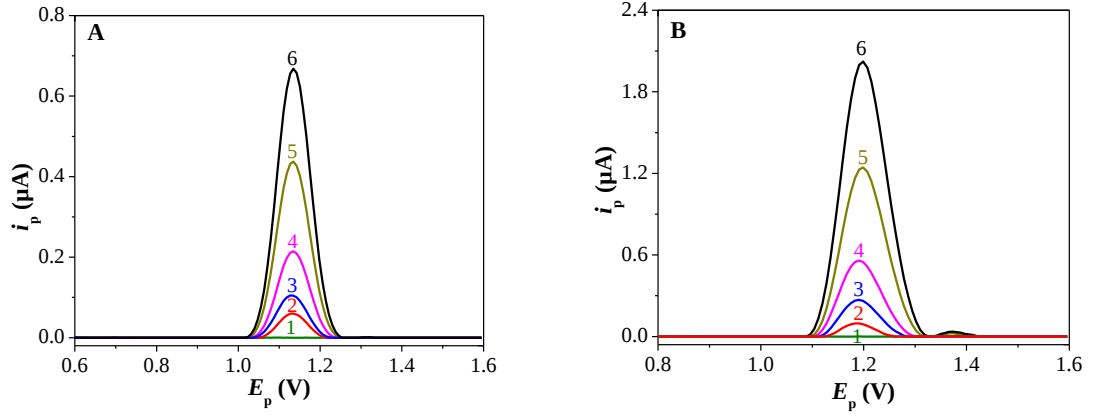
Şekil 3.116. $3,35 \times 10^{-6}$ M piribedil'in KDV ile elde edilen basamak potansiyeline karşı akım (A); puls yüksekliğine karşı akım (B); frekansa karşı akım (C) grafikleri.

pH 3,7 asetat tamponu içerisinde DPV için $1,34 \times 10^{-7} - 3,35 \times 10^{-5}$ M ve KDV için $1,34 \times 10^{-6} - 3,35 \times 10^{-5}$ M derişim aralığında doğrusallık elde edilmiştir. Piribedil derişimi – pik akımı arasında elde edilen doğru denklemleri ve korelasyon katsayısı değerleri aşağıdaki gibidir:

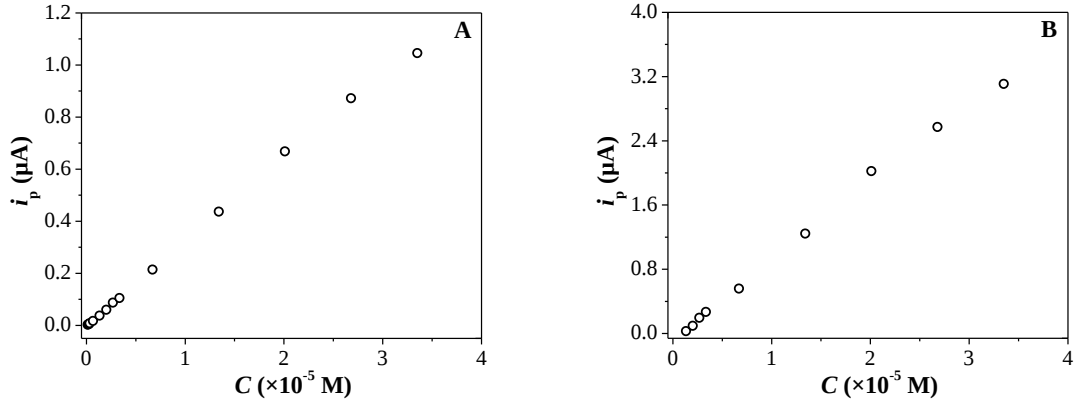
$$i_p (\mu A) = 3,20 \times 10^4 C (M) - 0,0009; r = 0,999 (n = 14) \text{ (DPV için)}$$

$$i_p (\mu A) = 9,77 \times 10^4 C (M) - 0,0718; r = 0,998 (n = 9) \text{ (KDV için)}$$

Artan derişimlerde piribedil için elde edilen voltamogramlardan kalibrasyon aralığı içerisinde seçilen bazıları Şekil 3.117'de verilmiştir. Bu verilere ait kalibrasyon doğruları da Şekil 3.118'de verilmiştir.



Şekil 3.117. pH 3,7 asetat tamponu içerisinde piribedil'in bazı derişimlerdeki DPV (A) ve KDV (B) eğrileri. 1) Destek; 2) $2,01 \times 10^{-6}$ M; 3) $3,35 \times 10^{-6}$ M; 4) $6,70 \times 10^{-6}$ M; 5) $1,34 \times 10^{-5}$ M; 6) $2,01 \times 10^{-5}$ M.



Şekil 3.118. Piribedil'in sırasıyla $1,34 \times 10^{-7} - 3,35 \times 10^{-5}$ M ve $1,34 \times 10^{-6} - 3,35 \times 10^{-5}$ M derişim aralığında pH 3,7 asetat tamponu içerisinde DPV (A) ve KDV (B) teknikleri ile elde edilen kalibrasyon grafikleri.

DPV ve KDV teknikleri ile elde edilen veriler kullanılarak pH 3,7 asetat tamponu içerisinde elde edilen kalibrasyon eğrisine ait regresyon analizi sonuçları ve hesaplanan validasyon parametreleri Çizelge 3.12'de özetlenmiştir. Yakalama sınırı 3 ss/m ve tayin alt sınırı 10 ss/m formülleri ile hesaplanmıştır (Özkan, 2012, 310-313). Formüllerde bulunan ss, kalibrasyonun en düşük derişimine ait üç tekrarlı ölçümün standart sapmasını, m ise kalibrasyon eğrisinin eğimini ifade etmektedir. KDV ile elde edilen yakalama sınırı ve tayin alt sınırı değerleri piribedil'in CKE ile yapılan literatür çalışması (Uslu ve Özkan, 2003) karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu için KDV ile tekrar edilebilirlik ve tablet analizi çalışmaları yapılmamıştır.

Çizelge 3.12. Piribedil'in pH 3,7 asetat tamponu içerisinde elde edilen kalibrasyon eğrisine ait regresyon analizi sonuçları ve gerekli validasyon parametreleri.

	DPV	KDV
Ölçüm Potansiyeli (V)	1,126	1,191
Doğrusallık Aralığı (M)	$1,34 \times 10^{-7} - 3,35 \times 10^{-5}$	$1,34 \times 10^{-6} - 3,35 \times 10^{-5}$
Eğim ($\mu\text{A M}^{-1}$)	$3,21 \times 10^4$	$9,77 \times 10^4$
Kesişim (μA)	$-9,088 \times 10^{-4}$	$-7,182 \times 10^{-2}$
Korelasyon Katsayısı	0,999	0,998
Eğimin Standart Hatası	$2,93 \times 10^2$	$1,89 \times 10^3$
Kesişimin Standart Hatası	$3,914 \times 10^{-3}$	$3,15 \times 10^{-2}$
Yakalama Sınırı (M)	$1,95 \times 10^{-8}$	$6,39 \times 10^{-8}$
Tayin Alt Sınırı (M)	$6,49 \times 10^{-8}$	$2,13 \times 10^{-7}$
Akımın gün içi tekrarlanabilirliği (%BSS)*	1,285	-
Akımın günler arası tekrarlanabilirliği (%BSS)*	1,963	-
Potansiyelin gün içi tekrarlanabilirliği (%BSS)*	0,317	-
Potansiyelin günler arası tekrarlanabilirliği (%BSS)*	0,388	-

*Akım ve potansiyel için yapılan tekraredilebilirlik çalışmaları $3,35 \times 10^{-6}$ M derişime ait 5 değerden elde edilmiştir.

3.5.5. Piribedil için Bor ile Katkılandırılmış Elmas Elektrot ile Geliştirilen DPV Yönteminin Tabletlere Uygulanması ve Geri Kazanım Çalışmaları

Piribedil'in tablet şeklindeki farmasötik formülasyonlarından miktar tayinini yapabilmek için Bölüm 2.4.2.3'teki işleme göre çözeltiler hazırlanmış ve piribedil standart çözeltileri ile aynı koşullarda voltamogramları elde edilmiştir. Bu voltamogramlardan okunan akım değerleri kalibrasyon denklemlerinde yerlerine yazılarak tabletlerde bulunan piribedil miktarı hesaplanmıştır.

Tablet formülasyonu içerisinde bulunan katkı maddelerinin geliştirilen analiz yöntemleri üzerine etkisi olup olmadığını anlamak için % geri kazanım çalışmaları yapılmıştır. Bilinen miktarda hazırlanan tablet numuneleri üzerine bilinen miktarda standart piribedil ilave edilmiş ve % geri kazanım değerleri hesaplanmıştır. Bu

çalışmalar pH 3,7 asetat tamponu içerisinde gerçekleştirilmiştir ve elde edilen sonuçlar Çizelge 3.13'te özetlenmiştir.

Çizelge 3.13. pH 3,7 asetat tampon içerisinde piribedil içeren Trivastal Retard® tabletlerden elde edilen analiz bulgularının sonuçları.

	DPV
Etiket miktarı (mg)	50,00
Bulunan madde miktarı (mg)*	50,67
%BSS	1,94
%BH	-1,34
İlave edilen standart madde miktarı (mg)	10,00
Bulunan madde miktarı (mg)*	10,49
%Ortalama geri kazanım*	104,92
%BSS	0,919
%BH	-4,92

*5 değerden hesaplanmıştır.

3.5.6. Bor ile Katkılandırılmış Elmas Elektrot Kullanılarak Geliştirilen Yöntem ile Yapılan Girişim Çalışmaları

Piribedil için kullanılan DPV tekniğinin biyolojik sıvılarda bulunan bazı maddeler ve iyonlardan etkilenip etkilenmediği hakkında fikir sahibi olmak amacıyla BDDE kullanılarak girişim çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalarda $2,68 \times 10^{-5}$ M derişimde piribedil ve Ca^{2+} ($2,0 \times 10^{-4}$ M), Na^+ ($3,48 \times 10^{-4}$ M), K^+ ($2,05 \times 10^{-4}$ M), glikoz ($4,44 \times 10^{-5}$ M), askorbik asit ($4,54 \times 10^{-5}$ M), ürik asit ($4,75 \times 10^{-5}$ M), dopamin ($4,22 \times 10^{-5}$ M) ile ayrı ayrı pH 3,7 asetat tamponu içerisinde çalışılmıştır. Yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde DPV tekniğinin, Ca^{2+} , Na^+ , K^+ , glikoz, askorbik asit, ürik asit ve dopaminin piribedil cevabını %10'dan fazla etkilemediği gözlenmiştir.

4. TARTIŞMA

Tez çalışması kapsamında parkinson tedavisinde kullanılan ropinirol, pramipeksol ve piribedil etkin maddelerinin duyarlı bir şekilde miktar tayinlerinin yapılabilmesi için nanopartiküllerle modifiye edilmiş elektrotlar kullanılarak voltametrik teknikler geliştirilmiştir. Bu etkin maddelerin yükseltgenme davranışları incelenerek mekanizmaları aydınlatılmaya çalışılmıştır.

Ropinirol'ün elektrokimyasal davranışı öncelikle bir karbon elektrot olan CKE kullanılarak incelenmiştir. Bu elektrotla 0,1 M ve 0,5 M H_2SO_4 , pH 2,0 – 8,0 aralığındaki fosfat tamponları, pH 3,7 – 5,7 aralığındaki asetat tamponları ve pH 2,0 – 12,0 aralığındaki BR tamponları ile DV, DPV ve KDV teknikleri kullanılarak ropinirol'ün yükseltgenme davranışı incelenmiştir. Çalışılan pH değerlerinde ropinirol için katodik yönde bir pik gözlenmemiştir.

Ropinirol'ün yükseltgenme davranışı üzerine farklı tarama hızlarının etkisi, DV tekniği ile 0,1 M H_2SO_4 ve pH 7,0 BR tampon çözeltileri içerisinde sırasıyla 5 – 750 $mV s^{-1}$ ve 5 – 500 $mV s^{-1}$ aralığında incelenmiştir. 0,1 M H_2SO_4 ortamında yapılan hız taraması çalışmaları incelendiğinde $\log i_p - \log v$ eğrisinin eğimi olan 0,463 değeri maddenin elektrot yüzeyine taşınmasının difüzyon kontrollü olduğunu göstermiştir. pH 7,0 BR tampon çözeltisi içerisinde yapılan hız taraması çalışmaları incelendiğinde $\log i_p - \log v$ eğrilerinin eğim değerleri pik 1 ve pik 2 için sırasıyla 0,586 ve 0,454 olarak bulunmuş ve bu değerler maddenin elektrot yüzeyine taşınmasının her iki pik için difüzyon kontrollü olduğunu göstermiştir (Laviron ve ark., 1980). Ayrıca her iki ortamda yapılan hız taraması çalışmalarına göre $i_p - v^{1/2}$ eğrilerinin de doğrusal olması difüzyon kontrollü mekanizmayı doğrulamaktadır.

0,1 M H_2SO_4 içerisinde tarama hızı arttıkça E_p değeri 44 mV daha pozitif potansiyellere kaymıştır. pH 7,0 BR tamponu içerisinde ise pik 1 ve pik 2'nin

sırasıyla 53 mV ve 73 mV daha pozitif potansiyellere kaydığı gözlenmiştir. Bu kayma reaksiyonun geri dönüşümsüz olduğunu göstermektedir.

E_p – pH eğrileri incelendiğinde pik 1 ve pik 2'in gözlemlendiği potansiyeller pH değeri arttıkça daha az pozitif potansiyellere kaymıştır. Pik 2 için DV, DPV ve KDV sonuçlarına göre pH 2,0 – 11,0 arasında doğrusallık elde edilmiştir. Pik 1 için DV, DPV ve KDV sonuçlarına göre sırasıyla pH 3,7 – 10,0; pH 3,0 – 10,0 ve pH 3,0 – 9,0 arasında doğrusallık elde edilmiştir. Pik 2 için DV, DPV ve KDV tekniklerinin tümünde pH 2,0 – 11,0 arasında doğrusallık elde edilmiştir. DV, DPV ve KDV teknikleri ile elde edilen bu doğru denklemlerinin eğim değerleri pik 1 için 67,65 – 72,22; pik 2 için 61,36 – 64,83 aralığında bulunmuştur.

Ropinirol'un CKE ile tayini için DV'ye göre daha duyarlı teknikler olan DP ve KD voltametrisi teknikleri kullanılmıştır. Elde edilen voltamogramlar değerlendirildiğinde miktar tayini çalışmaları için ve pH 7,0 BR tamponu seçilmiştir. CKE ile 0,1 M H_2SO_4 içerisinde DPV tekniği ile $8 \times 10^{-6} - 2 \times 10^{-4}$ M, KDV (basamak potansiyeli: 4 mV; puls yüksekliği 25 mV; frekans: 15 Hz) tekniği ile $4 \times 10^{-6} - 2 \times 10^{-4}$ M derişim aralıklarında doğrusallık gözlenmiştir (Çizelge 3.1). TS ve TAS değerleri DPV için sırasıyla $1,06 \times 10^{-6}$ M ve $3,53 \times 10^{-6}$ M; KDV için sırasıyla $1,04 \times 10^{-6}$ M ve $3,45 \times 10^{-6}$ M bulunmuştur. CKE ile pH 7,0 BR tamponu içerisinde DPV tekniği ile pik 2 için $2 \times 10^{-6} - 6 \times 10^{-5}$ M, KDV tekniği ile $4 \times 10^{-6} - 6 \times 10^{-5}$ M derişim aralıklarında doğrusallık gözlenmiştir (Çizelge 3.2). TS ve TAS değerleri DPV için sırasıyla $4,73 \times 10^{-7}$ M ve $1,57 \times 10^{-6}$ M; KDV için sırasıyla $2,65 \times 10^{-7}$ M ve $8,85 \times 10^{-7}$ M bulunmuştur.

Saf ropinirol'e uygulanan teknikler ropinirol içeren Requip® tabletlere de uygulanmış ve tablet içerisindeki yardımcı maddelerin geliştirilen yöntemleri etkileyip etkilemediğini göstermek için % geri kazanım çalışmaları yapılmıştır. %99,65 – 100,55 aralığında bulunmuş olan geri kazanım çalışması sonuçları, geliştirilen tekniklerin tablet yardımcı maddelerinden etkilenmediğini ve oldukça seçici olduklarını göstermiştir. Geliştirilen teknikler için yapılan validasyon

çalışmalarının sonuçları değerlendirildiğinde bu tekniklerin doğru, tekrar edilebilir, seçici, duyarlı ve uygulanabilir olduğu sonucuna varılmıştır.

Ropinirol üzerinde yapılan çalışmanın ikinci kısmında ise modifiye elektrotlar kullanılmıştır. Bu amaçla öncelikle %55, %60, %65, %70 ve %75 oranında grafit içeren KPE hazırlanmış ve $1,68 \times 10^{-4}$ M ropinirol derişimine verdikleri cevap mofiyeye edilmemiş CKE ile karşılaştırılmıştır (Şekil 3.23). Bu elektrotlar içinden en yüksek pik akımını sağlayan ve tekrar edilebilir sonuç veren %65 oranında grafit içeren pasta elektrot seçilmiştir. Elektrokimyasal sinyalin artması amacıyla çeşitli nanopartiküller (ZnO, Fe₂O₃, TiO₂, elmas ve KNT) karbon pastasının içine katılarak elektrot modifiye edilmiştir. Sonuçların pik akımı ve tekrar edilebilirlik açısından değerlendirilmesinin ardından Fe₂O₃ nanopartiküller modifikasyon ajanı olarak seçilmiş ve nanopartikülün karbon pastası içindeki miktarının optimizasyonu yapılmıştır. %5 oranında nanopartikül içeren elektrot ile voltametrik çalışmalar sürdürülmüştür. Fe₂O₃ nanopartiküllerinin aynı zamanda pik potansiyelini daha az pozitif potansiyele kaydırarak elektrot reaksiyonunu kolaylaştırdığı gözlenmiştir. Bu elektrodun yüzeyinin –COOH fonksiyonlu ÇDKNT çözeltisi ile modifikasyonunun pik akımı üzerine olumlu cevabı ile geliştirilen fÇDKNT/Fe₂O₃NP/KPE ile voltametrik çalışmalar sürdürülmüştür. Çok asidik ve bazik ortamların elektrot yüzeyindeki KNT'e olumsuz etkisinden dolayı pH 2,0 – 10,0 aralığındaki, pH 2,0 – 8,0 fosfat tamponları, pH 3,7 – 5,7 asetat tamponları ve pH 9,0 – 10,0 aralığındaki borat tamponları ile DV, DPV ve KDV teknikleri kullanılarak $1,68 \times 10^{-4}$ M derişimde ropinirol'ün yükseltgenme davranışı incelenmiştir. Borat tamponları ile ropinirol'ün pK_a değerinin (9,8) gözlenebilmesi için 0,2 birim aralıkla çalışılmıştır (Nigovic ve ark., 2013). Çalışılan tüm ortamlarda ropinirol için katodik yönde bir pik gözlenmemiş ve ropinirol için modifiye KPE ile, çalışılan bütün pH değerlerinde iki pik gözlenmiştir. DPV ve KDV teknikleri incelendiğinde miktar tayini için en uygun ortam olarak pH 6,0 fosfat tamponu seçilmiştir.

Ropinirol'ün yükseltgenme davranışı üzerine farklı tarama hızlarının etkisi, DV tekniği ile $1,34 \times 10^{-4}$ M derişimde pH 6,0 fosfat tamponu içerisinde $5 - 500 \text{ mV s}^{-1}$ aralığında incelenmiştir. Bu çalışmalar sonucunda $\log i_p - \log v$ eğrisinin eğimi pik 1 için 0,621 ve pik 2 için 0,452 olarak hesaplanmış ve bu eğimler maddenin elektrot yüzeyine taşınmasının difüzyon kontrollü olduğunu göstermiştir. KNT'nin sahip olduğu yapısal, mekanik ve elektronik özelliklerinden (Karadas ve ark., 2013) dolayı adsorptif sıyırma voltametrisi ile daha duyarlı sonuçların alınacağı düşünülmüş ve başarılı sonuçlar alınmıştır.

$5 - 500 \text{ mV s}^{-1}$ tarama hızı aralığında hız artışıyla birlikte pik 1 ve pik 2 potansiyellerinin 88 mV ve 81 mV daha pozitif potansiyel değerlerine kayması ve DV ile katodik yönde pik gözlenmemesi reaksiyonun geri dönüşümsüz olduğunu göstermektedir.

$E_p - \text{pH}$ eğrileri incelendiğinde pik 1 ve pik 2'in gözleendiği potansiyeller pH değeri arttıkça daha az pozitif potansiyellere kaymıştır. Pik 2 için DV, DPV ve KDV sonuçlarına göre pH 2,0 – 10,0 arasında doğrusallık elde edilmiştir. Pik 1 için DV, DPV ve KDV sonuçlarına göre sırasıyla pH 2,0 – 9,2; pH 2,0 – 10,0 ve pH 3,7 – 10,0 arasında doğrusallık elde edilmiştir. Pik 2 için DV, DPV ve KDV tekniklerinin tümünde pH 2,0 – 10,0 arasında doğrusallık elde edilmiştir. DV, DPV ve KDV teknikleri ile elde edilen bu doğru denklemlerinin eğim değerleri pik 1 için 57,83 – 63,56; pik 2 için 56,14 – 56,51 aralığında bulunmuştur. Bu eğim değerleri teorik değer olan 59 mV/pH 'ye yakın olduğu için reaksiyonda yer alan elektron ve proton sayısının eşit olduğu söylenebilir (Enache ve Oliveira-Brett., 2011).

pH 6,0 fosfat tamponu içerisinde yapılan tarama hızı çalışmalarından faydalanarak elektron sayısı hesaplanmıştır. Bunun için geri dönüşümsüz reaksiyonlarda $E_p - \log v$ arasındaki aşağıdaki eşitlikten yararlanılmaktadır (Laviron, 1979);

$$E_p = E^{0'} - \frac{2.303RT}{\alpha nF} \log \frac{RTk^0}{\alpha nF} + \frac{2.303RT}{\alpha nF} \log v$$

α , k^0 , n , v , $E^{0'}$, R , T ve F sırasıyla transfer katsayısı, hız sabiti, elektron sayısı, hız, formal potansiyel, gaz sabiti, sıcaklık ve Faraday sabitini ifade etmektedir. an değeri $E_p - \log v$ eğrilerinin eğiminden yukarıdaki eşitlik kullanılarak hesaplanabilmektedir. $E_p - \log v$ eğrilerinin eğim değerleri pik 1 ve pik 2 için sırasıyla 65,49 ve 51,56 olarak bulunmuş ve an değerleri sırasıyla 0,90 ve 1,15 olarak hesaplanmıştır. α geri dönüşümsüz işlemlerde 0,5 olarak kullanılmaktadır (Wu ve ark., 2003). Buradan yola çıkarak ropinirol oksidasyonunda aktarılan elektron sayısı her bir pik için 1,80 (~ 2) ve 2,30 (~ 2) olarak hesaplanmıştır. Bu değerler literatürdeki ropinirol çalışması ile uyum göstermektedir (Nigovic ve ark., 2013; Sadikovic ve ark., 2014).

Ropinirol yükseltgenmesi iki basamakta gerçekleşmektedir ve her basamakta 2 elektron ve 2 proton yer almaktadır. Ropinirol indol halkası ve buna bağlı N atomu içeren alifatik bir zincirden oluşan bir moleküldür. İndol halkası ve bu halkayı içeren moleküllerin yükseltgenme mekanizması ile ilgili pek çok çalışma mevcuttur (Altun ve ark., 2009; Dogan ve ark., 2007; Enache ve Oliveira-Brett, 2011; Kul ve ark., 2010). Literatür çalışmasında (Nigovic ve ark., 2013) ropinirol mekanizmasının ilk adımı indol halkası, ikinci adımı alifatik zincir üzerindeki N atomu üzerinden önerilmiştir. Ancak Nigovic ve ark. (2013) tarafından önerilen mekanizmanın ilk basamağı için tez çalışmalarında önerilen mekanizma farklıdır. Literatürdeki mekanizmada ilk basamakta 6 numaralı karbon atomunun hidroksilasyonu söz konusudur. İndol mekanizmasına ait literatürdeki bilgilere (Enache ve Oliveira-Brett, 2011; Kul ve ark., 2010) dayanılarak tez kapsamında önerilen mekanizmaya göre yükseltgenmenin ilk basamağında 6 ve 7 numaralı karbon atomlarının hidroksilasyonu söz konusudur.

Ropinirol'un modifiye KPE ile tayini için AdSDP ve AdSKD voltametri teknikleri kullanılmıştır. Miktar tayini pH 6,0 fosfat tamponu seçilmiştir. Bu teknikler için öncelikle optimizasyon çalışmaları yapılmıştır. AdSDPV için $3,36 \times 10^{-6}$ M derişimde ropinirol kullanılarak biriktirme potansiyeli ve biriktirme süresi

optimize edilmiş, sırasıyla 0 V ve 180 s olarak bulunmuştur. $3,36 \times 10^{-5}$ M derişimde ropinirol kullanılarak KDV ile öncelikle basamak potansiyeli, puls yüksekliği ve frekans optimize edilmiş; sırasıyla 21 mV, 50 mV ve 30 Hz değerleri seçilmiştir. AdSKDV için biriktirme potansiyeli ve süresi olarak ise 0 V ve 180 s en uygun değerler olarak bulunmuştur. Modifiye KPE ile pH 6,0 fosfat tamponu içerisinde AdSDPV tekniği ile pik 1 ve pik 2 için sırasıyla $2,68 \times 10^{-8}$ – $3,36 \times 10^{-7}$ M ve $2,01 \times 10^{-8}$ – $6,72 \times 10^{-7}$ M derişim aralığında doğrusallık elde edilmiştir. AdSKDV tekniği ile pik 1 ve pik 2 için $2,01 \times 10^{-8}$ – $6,72 \times 10^{-7}$ M derişim aralığında doğrusallık elde edilmiştir. (Çizelge 3.5). TS ve TAS değerleri AdSDPV tekniği ile pik 1 için sırasıyla $4,33 \times 10^{-9}$ M ve $1,44 \times 10^{-8}$ M; pik 2 için sırasıyla $4,36 \times 10^{-9}$ M ve $1,45 \times 10^{-8}$ M bulunmuştur. AdSKDV için ise TS değerleri pik 1 ve pik 2 için sırasıyla $4,33 \times 10^{-10}$ M ve $1,37 \times 10^{-9}$ M; TAS değerleri pik 1 ve pik 2 için sırasıyla $1,44 \times 10^{-9}$ M ve $4,57 \times 10^{-9}$ M bulunmuştur.

Saf ropinirol ilaç etkin maddesi için geliştirilen teknikler ropinirol içeren Requip® tabletlere uygulanmış ve tablet içerisindeki yardımcı maddelerin geliştirilen yöntemleri etkileyip etkilemediğini göstermek için % geri kazanım çalışmaları yapılmıştır. Modifiye KPE kullanılarak pH 6,0 fosfat tamponu içerisinde AdSDPV ve AdSKDV kullanılarak yapılan geri kazanım çalışması yapılmıştır. %100,88 – 104,99 aralığında bulunmuş olan geri kazanım çalışması sonuçları, geliştirilen tekniklerin tablet yardımcı maddelerinden etkilenmediğini ve oldukça seçici olduklarını göstermiştir. Elektrodun seçiciliğini göstermek için ayrıca $3,36 \times 10^{-7}$ M ropinirol ve Ca^{2+} ($2,5 \times 10^{-6}$ M), Na^+ ($4,35 \times 10^{-6}$ M), K^+ ($2,5 \times 10^{-6}$ M), glikoz ($5,55 \times 10^{-7}$ M), askorbik asit ($5,67 \times 10^{-7}$ M), dopamin ($5,27 \times 10^{-7}$ M) ve ürik asit ($5,94 \times 10^{-7}$ M) içeren çözeltilerde aynı anda analizi yapılmıştır. AdSDPV sonuçlarına göre Ca^{2+} , Na^+ , K^+ ve glikozun ropinirole ait pik 2'nin sinyalini %10'dan fazla etkilemediği; askorbik asit, dopamin ve ürik asidin ise ropinirol cevabını %10'dan fazla etkilediği gözlenmiştir. AdSKDV ile de hemen hemen aynı sonuçlar elde edilmekle beraber bu teknikle glikoz da ropinirol cevabını %10'dan fazla etkilemiştir. Geliştirilen teknikler için yapılan validasyon çalışmalarının sonuçları değerlendirildiğinde bu tekniklerin doğru, tekrar edilebilir, seçici, duyarlı ve uygulanabilir olduğu sonucuna varılmıştır.

Modifiye KPE ile yapılan çalışmalar tez kapsamında geliştirdiğimiz CKE ve literatürdeki voltametrik çalışmalarla (Nigovic ve ark., 2013; Sadikovic ve ark., 2014) TS ve TAS açısından değerlendirildiğinde daha duyarlı olduğu gözlenmiştir.

Tez çalışmalarında ele alınan pramipeksol etkin maddesinin elektrokimyasal davranışını araştırmak için öncelikle CKE kullanılmıştır. Bu elektrotla 0,1 M ve 0,5 M H₂SO₄, pH 2,0 – 8,0 aralığındaki fosfat tamponları, pH 3,7 – 5,7 aralığındaki asetat tamponları ve pH 2,0 – 12,0 aralığındaki BR tamponları ile DV, DPV ve KDV teknikleri kullanılarak pramipeksol'ün yükseltgenme davranışı incelenmiştir. Çalışılan tüm pH değerlerinde pramipeksol için katodik yönde bir pik veya dalga gözlenmemiştir. Pramipeksol için bütün pH değerlerinde tek pik gözlenmiştir.

Pramipeksol'ün yükseltgenme davranışı üzerine farklı tarama hızlarının etkisi, DV tekniği ile pH 2,0 BR tamponu içerisinde 1×10^{-5} M derişimde 5 – 500 mV s⁻¹ aralığında incelenmiştir. Bu ortamda yapılan hız taraması çalışmaları incelendiğinde $\log i_p - \log v$ eğrisinin eğimi olan 0,970 değerinin teorik değer olan 1,0'a yakın olması maddenin elektrot yüzeyine taşınmasının adsorpsiyon kontrollü olduğunu göstermiştir (Laviron ve ark., 1980). Ayrıca bu ortamda yapılan hız taraması çalışmalarına göre $i_p - v^{1/2}$ eğrisinin doğrusal olmaması adsorpsiyon kontrollü mekanizmayı doğrulamaktadır.

pH 2,0 BR tamponu içerisinde hız arttıkça E_p değeri 83 mV daha pozitif potansiyel değerlere kayması reaksiyonun geri dönüşümsüz olduğunu göstermektedir.

$E_p - \text{pH}$ eğrileri incelendiğinde pik potansiyellerinin, pH değeri arttıkça daha az pozitif potansiyellere kaydığı gözlenmiştir. DV, DPV ve KDV sonuçlarına göre sırasıyla pH 1,0 – 11,0 ve pH 1,0 – 12,0 arasında doğrusallık elde edilmiştir. DV, DPV ve KDV teknikleri ile elde edilen bu doğru denklemlerinin eğim değerleri

sırasıyla 62,31; 60,99 ve 60,26 olarak bulunmuştur. Bu eğim değerleri teorik değer olan 59 mV/pH'a yakın olduğu için reaksiyona giren elektron ve proton sayısının eşit olduğu söylenebilir (Enache ve Oliveira-Brett, 2011).

pH 2,0 BR tamponu içerisinde yapılan tarama hızı çalışmalarından faydalanarak elektron sayısı hesaplanmıştır. Bunun için geri dönüşümsüz reaksiyonlarda $E_p - \log v$ arasındaki aşağıdaki eşitlikten yararlanılmaktadır (Laviron, 1979);

$$E_p = E^{0'} - \frac{2.303RT}{\alpha nF} \log \frac{RTk^0}{\alpha nF} + \frac{2.303RT}{\alpha nF} \log v$$

$E_p - \log v$ eğrisinin eğim değeri 40,09 olarak bulunmuş ve αn değeri 1,47 olarak hesaplanmıştır. α geri dönüşümsüz işlemlerde 0,5 olarak kullanılmaktadır (Wu ve ark., 2003). Buradan yola çıkarak pramipeksol yükseltgenme reaksiyonunda aktarılan elektron sayısı 2,95 ($\sim 3,0$) olarak hesaplanmıştır.

Pramipeksol'ün CKE ile tayini için AdSDP ve AdSKD voltametrisi teknikleri kullanılmıştır. Pramipeksol'ün CKE ile miktar tayininde pH 2,0 BR tamponu seçilmiştir. Maddenin elektrot yüzeyine taşınması adsorpsiyon kontrollü olduğu için AdSDPV ve AdSKDV teknikleri için öncelikle biriktirme potansiyeli ve biriktirme süresi parametreleri optimize edilmiştir. Bu parametreler AdSDPV için 0 V ve 60 s; AdSKDV (basamak potansiyeli: 8 mV; puls yüksekliği 25 mV; frekans: 15 Hz) için 0 V ve 90 s olarak belirlenmiştir. CKE ile pH 2,0 BR tamponu içerisinde AdSDPV tekniği ile 8×10^{-9} – 4×10^{-7} M, AdSKDV tekniği ile 6×10^{-9} – 2×10^{-7} M derişim aralıklarında doğrusallık gözlenmiştir (Çizelge 3.7). TS ve TAS değerleri AdSDPV için sırasıyla $2,38 \times 10^{-10}$ M ve $7,93 \times 10^{-10}$ M; AdSKDV için sırasıyla $9,01 \times 10^{-10}$ M ve $3,0 \times 10^{-9}$ M bulunmuştur.

Saf pramipeksol etkin maddesine uygulanan teknikler pramipeksol içeren Ramipex[®] tabletlere de uygulanmış ve tablet içerisindeki yardımcı maddelerin

geliştirilen yöntemleri etkileyip etkilemediğini göstermek için % geri kazanım çalışmaları yapılmıştır. AdSDPV ve AdSKDV teknikleri ile sırasıyla %100,88 ve 104,99 olarak bulunmuş olan geri kazanım çalışması sonuçları, geliştirilen tekniklerin tablet yardımcı maddelerinden etkilenmediğini ve oldukça seçici olduklarını göstermiştir. Geliştirilen teknikler için yapılan validasyon çalışmalarının sonuçları değerlendirildiğinde bu tekniklerin doğru, tekrar edilebilir, duyarlı, seçici ve uygulanabilir olduğu sonucuna varılmıştır.

Pramipeksol'ün tayininin daha duyarlı yapılabilmesi için modifiye elektrotlar geliştirilmiştir. Bu amaçla öncelikle %60, %65, %70 ve %75 oranında grafit içeren KPE hazırlanmış ve $1,65 \times 10^{-4}$ M pramipeksol derişimine verdikleri cevap CKE ve BDDE ile karşılaştırılmıştır (Şekil 3.67). %75 grafit içeren KPE ile CKE cevabı birbirine yakın gözlenmiştir. %75 grafit içeren KPE; ZnO, Fe₂O₃, TiO₂, elmas ve KNT gibi nanopartiküllerle modifiye edilmiş fakat pek çoğunda modifiye edilmemiş CKE'ye göre sinyallerde bir artış gözlenmemiştir. Elmas nanopartiküller kullanıldığında ise destekte pikler gözlenmiştir. Bunun üzerine modifiye edilmemiş %75 KPE ile CKE'nin fÇDKNT ile modifiye edilerek karşılaştırması yapılmıştır. CKE'nin modifiye edilmesi pramipeksol'ün akım cevabını $1,65 \times 10^{-6}$ M pramipeksol'de AdSDPV ile yaklaşık 75 kat arttırmış ve pH 2,0 fosfat tamponu içerisinde pik potansiyelini 70 mV daha az pozitif değere kaydırmıştır. CKE yüzeyine damlatılan KNT miktarı optimize edilmiş ve 4 µL tercih edilmiştir. Çok asidik ve bazik ortamların elektrot yüzeyindeki KNT'e olumsuz etkisinden dolayı pH 2,0 – 8,0 fosfat tamponları, pH 3,7 – 5,7 asetat tamponları ve pH 9,0 – 10,0 aralığındaki borat tamponları ile DV, AdSDPV ve AdSKDV teknikleri kullanılarak $1,65 \times 10^{-6}$ M derişimde pramipeksol'ün yükseltgenme davranışı incelenmiştir. Çalışılan tüm ortamlarda pramipeksol için katodik yönde bir pik gözlenmemiş ve pramipeksol için $1,65 \times 10^{-6}$ M derişimde, modifiye CKE ile çalışılan bütün pH değerlerinde tek pik gözlenmiştir. AdSDPV ve AdSKDV teknikleri incelendiğinde miktar tayini için en uygun ortamın pH 3,0 fosfat tamponu olduğu gözlenmiştir.

Pramipeksol'ün yükseltgenme davranışı üzerine farklı tarama hızlarının etkisi, DV tekniği ile $3,30 \times 10^{-4}$ M derişimde pH 3,0 fosfat tamponu içerisinde sırasıyla 5 – 500 mV s⁻¹ aralığında incelenmiştir. Bu çalışmalar sonucunda çizilen log $i_p - \log v$ eğrisinin eğimi 0,629 olarak hesaplanmış ve bu eğim maddenin elektrot yüzeyine taşınmasının difüzyon kontrollü olduğunu göstermiştir. KNT'nin sahip olduğu yapısal, mekanik ve elektronik özelliklerinden (Karadas ve ark., 2013) dolayı adsorptif sıyırma voltametrisi ile daha duyarlı sonuçların alınacağı düşünülmüş ve başarılı sonuçlar alınmıştır.

5 – 500 mV s⁻¹ tarama hızı aralığında hız artışıyla birlikte pik potansiyellerinin 93 mV daha pozitif potansiyel değerlerine kaydığı gözlenmiştir. Potansiyeldeki bu kayma reaksiyonun geri dönüşümsüz olduğunu göstermektedir.

$E_p - \text{pH}$ eğrileri incelendiğinde pik potansiyelleri pH değeri arttıkça daha az pozitif potansiyellere kaymıştır. DV, DPV ve KDV sonuçlarına göre pH 2,0 – 10,0 arasında doğrusallıklar elde edilmiştir. DV, DPV ve KDV teknikleri ile elde edilen bu doğru denklemlerinin eğim değerleri sırasıyla 60,02; 60,35 ve 59,00 bulunmuştur. Bu eğim değerleri teorik değer olan 59 mV/pH'ye yakın olduğu için reaksiyona giren elektron ve proton sayısının eşit olduğu söylenebilir.

pH 3,0 fosfat tamponu içerisinde yapılan tarama hızı çalışmalarından faydalanarak elektron sayısı hesaplanmıştır. Bunun için geri dönüşümsüz reaksiyonlarda $E_p - \log v$ arasındaki aşağıdaki eşitlikten yararlanılmaktadır (Laviron, 1979);

$$E_p = E^{0'} - \frac{2.303RT}{\alpha nF} \log \frac{RTk^0}{\alpha nF} + \frac{2.303RT}{\alpha nF} \log v$$

$E_p - \log v$ eğrisinin eğim değeri 38,51 olarak bulunmuş ve αn değeri 1,53 olarak hesaplanmıştır. α geri dönüşümsüz işlemlerde 0,5 olarak kullanılmaktadır (Wu ve ark., 2003). Buradan yola çıkarak pramipeksol'ün yükseltgenme reaksiyonunda

aktarılan elektron sayısı 3,07 (~3) olarak hesaplanmıştır ve bu değer modifiye edilmemiş CKE ile uyumludur.

Pramipeksol'ün yükseltgenme mekanizmasını anlamak için pramipeksol'deki aminotiyazol yapısını içeren sefiksim ve riluzol ile model ilaç çalışmaları yapılmıştır. Bu amaçla $6,60 \times 10^{-5}$ M pramipeksol'ün dönüşümlü voltamogramları pH 3,0 fosfat, pH 4,7 asetat ve pH 7,0 fosfat tamponları içerisinde $4,40 \times 10^{-5}$ M sefiksim ve $8,54 \times 10^{-5}$ M riluzol ile karşılaştırılmıştır. Elde edilen voltamogramlar değerlendirildiğinde pramipeksol'ün 2-aminotiyazol grubu üzerinden yükseltgenebileceği düşünülmüştür.

Pramipeksol'ün modifiye CKE ile tayini için duyarlı teknikler olan AdSDP ve AdSKD voltametrisi teknikleri kullanılmıştır. Pramipeksol'ün miktar tayini için pH 3,0 fosfat tamponu seçilmiştir. Bu teknikler için öncelikle optimizasyon çalışmaları yapılmıştır. AdSDPV için $1,65 \times 10^{-6}$ M derişimde pramipeksol kullanılarak biriktirme potansiyeli ve biriktirme süresi optimize edilmiş, sırasıyla 0,1 V ve 150 s olarak bulunmuştur. $1,65 \times 10^{-5}$ M derişimde pramipeksol kullanılarak KDV ile öncelikle basamak potansiyeli, puls yüksekliği ve frekans optimize edilmiş; sırasıyla 6 mV, 25 mV ve 30 Hz değerleri seçilmiştir. Biriktirme potansiyeli ve süresi için $1,65 \times 10^{-6}$ M derişim kullanılarak 0 V ve 120 s en uygun değerler olarak bulunmuştur. Modifiye CKE ile pH 3,0 fosfat tamponu içerisinde AdSDPV tekniği ile $1,32 \times 10^{-8}$ – $6,60 \times 10^{-7}$ M derişim aralığında doğrusallık elde edilmiştir. AdSKDV tekniği ile $2,64 \times 10^{-8}$ – $3,30 \times 10^{-7}$ M derişim aralığında doğrusallık elde edilmiştir. (Çizelge 3.9). TS ve TAS değerleri AdSDPV tekniği ile sırasıyla $1,06 \times 10^{-10}$ M ve $3,52 \times 10^{-10}$ M; AdSKDV için sırasıyla $1,26 \times 10^{-9}$ M ve $4,21 \times 10^{-9}$ M bulunmuştur. AdSKDV için modifiye edilmemiş CKE'ye göre daha yüksek TS ve TAS değerleri elde edildiği için farmasötik uygulaması ve validasyon çalışmaları yapılmamıştır.

Saf pramipeksol ilaç etkin maddesi için geliştirilen AdSDPV tekniği pramipeksol içeren Requip® tabletlere uygulanmış ve tablet içerisindeki yardımcı maddelerin geliştirilen tekniği etkileyip etkilemediğini göstermek için % geri

kazanım çalışmaları yapılmıştır. Modifiye CKE kullanılarak pH 3,0 fosfat tamponu AdSDPV tekniği ile %100,17 olarak bulunmuş olan geri kazanım çalışması sonuçları, geliştirilen tekniklerin tablet yardımcı maddelerinden etkilenmediğini ve oldukça seçici olduklarını göstermiştir. Elektrodun seçiciliğini göstermek için ayrıca $3,30 \times 10^{-7}$ M pramipeksol'un, Ca^{2+} ($2,5 \times 10^{-5}$ M), Na^+ ($4,35 \times 10^{-5}$ M), K^+ ($2,5 \times 10^{-5}$ M), glikoz ($5,55 \times 10^{-6}$ M), askorbik asit ($5,67 \times 10^{-6}$ M), dopamin ($5,27 \times 10^{-6}$ M) ve ürik asit ($5,94 \times 10^{-6}$ M) içeren çözeltilerle aynı anda analizi yapılmıştır. AdSDPV sonuçlarına göre Ca^{2+} , Na^+ , K^+ , glikoz, askorbik asit ve dopamin pramipeksol sinyalini %10'dan fazla etkilememişken; ürik asit pramipeksol cevabını %10'dan fazla etkilemiştir. Geliştirilen AdSDPV tekniği için yapılan validasyon çalışmalarının sonuçları değerlendirildiğinde bu tekniklerin doğru, tekrar edilebilir, duyarlı, seçici ve uygulanabilir olduğu sonucuna varılmıştır.

Pramipeksol için modifiye edilmiş ve edilmemiş CKE ile yapılan çalışmalar karşılaştırıldığında AdSDP voltametrisi ile, modifiye elektrotta CKE'ye göre daha düşük TS ve TAS değerleri elde edilmiştir. Ancak modifiye edilmiş CKE ile elde edilen eğim değerinin daha yüksek olması geliştirilen yöntemin analitik olarak daha duyarlı olduğunu göstermektedir. Ayrıca karbon nanotüple elde edilmiş olan pramipeksol'e ait pikin daha az pozitif potansiyel değerine kaymasının özellikle farmakokinetik ve biyolojik çalışmalarda bir avantaj olabileceği düşünülmüştür. Modifiye edilmemiş ve modifiye elektrotlarla elde edilen TS ve TAS değerlerinin literatürdeki (Cheemalapati ve ark., 2014; Jain ve ark., 2013; Meray ve ark., 2012; Narayana ve ark., 2015) değerlerden daha düşük olduğu bulunmuştur. Her iki elektrotla da geliştirilen tekniklerin basılmış olan voltametrik tekniklerden daha duyarlı olduğu tespit edilmiştir.

Tez kapsamında çalışılan piribedil'in elektrokimyasal davranışını araştırmak ve tayinini duyarlı bir şekilde yapabilmek için CKE ve %75, %70, %65 ve %60 oranında grafit içeren KP elektrotlar kullanılmıştır. Bu elektrotlar arasından akımın yüksek olduğu ve pikin daha az pozitif potansiyelde gözlemlendiği CKE, fÇDKNT, Ag ve Au nanopartiküller kullanılarak modifiye edilmiş fakat kararlı ve tekrar edilebilir

bir sensör geliştirilememiştir. İkinci olarak %75 grafit içeren KPE; ZnO, Fe₂O₃, TiO₂, elmas ve KNT nanopartikülleri kullanılarak modifiye edilmiş fakat sinyalde anlamlı bir artış gözlenmemiştir. Bu aşamadan sonra CKE, BDDE ve EPPGE ile karşılaştırılmış ve yüksek akım değerinin elde edildiği EPPGE, KNT ile modifiye edilmiştir. Fakat elektrot cevabı tekrar edilebilir olmamıştır. Bunun üzerine modifiye edilmemiş EPPGE ve BDDE ile çalışmalar yapılmıştır. Bu elektrotlar kullanılarak 0,1 M ve 0,5 M H₂SO₄, pH 2,0 – 8,0 aralığındaki fosfat tamponları, pH 3,7 – 5,7 aralığındaki asetat tamponları ve pH 2,0 – 12,0 aralığındaki BR tamponları ile DV, DPV ve KDV teknikleri kullanılarak piribedil'in yükseltgenme davranışı incelenmiştir.

Piribedil'in yükseltgenme davranışı üzerine farklı tarama hızlarının etkisi, DV tekniği ile BDDE ve EPPGE ile 0,1 M H₂SO₄ içerisinde ve BDDE ile ayrıca pH 3,7 asetat tamponu içerisinde $6,70 \times 10^{-5}$ M derişimde $5 - 1000 \text{ mV s}^{-1}$ aralığında incelenmiştir. Bu ortamda yapılan hız taraması çalışmaları incelendiğinde $\log i_p - \log v$ eğrilerinin eğim değerleri BDDE için asit ve asetat tamponunda sırasıyla 0,468 ve 0,483; EPPGE ile 0,505 olarak bulunmuştur. Bu değerlerin teorik değer olan 0,5'e yakın olması maddenin elektrot yüzeyine taşınmasının difüzyon kontrollü olduğunu göstermiştir (Laviron ve ark., 1980).

0,1 M H₂SO₄ ve pH 3,7 asetat tamponu içerisinde BDDE ile hız arttıkça E_p değerleri sırasıyla 54 mV ve 96 mV daha pozitif potansiyel değerlerine; 0,1 M H₂SO₄ içerisinde EPPGE ile 49 mV daha pozitif potansiyel değerlerine kaymıştır. Tarama hızının artışıyla pik potansiyelinde gözlenen bu kaymalar reaksiyonun geri dönüşümsüz olduğunu göstermektedir.

$E_p - \text{pH}$ eğrileri incelendiğinde pik potansiyellerinin, pH değeri arttıkça daha az pozitif potansiyellere kaydığı gözlenmiştir. EPPGE ile elde edilen doğrusallıklar pH 0,3 – 7,0 arasında gözlenmiştir, bu pH değerinden sonra eğim değişmiştir. pH 7,0'daki bu kırılma piribedil'in pK_a değeri olan 7,2'ye yakındır (Uslu ve Özkan, 2003). BDDE ile bu kırılma net olarak gözlenememiştir.

pH 3,7 asetat tamponu içerisinde yapılan tarama hızı çalışmalarından faydalanarak elektron sayısı hesaplanmıştır. Bunun için geri dönüşümsüz reaksiyonlarda $E_p - \log v$ arasındaki aşağıdaki eşitlikten yararlanılmaktadır (Laviron, 1979);

$$E_p = E^0 - \frac{2.303RT}{\alpha nF} \log \frac{RTk^0}{\alpha nF} + \frac{2.303RT}{\alpha nF} \log v$$

$E_p - \log v$ eğrisinin eğim değeri pH 3,7 asetat tamponu içerisindeki hız çalışmalarına göre 57,27 olarak bulunmuş ve αn değeri 1.03 olarak hesaplanmıştır. α geri dönüşümsüz işlemlerde 0,5 olarak kullanılmaktadır (Wu ve ark., 2003). Buradan yola çıkarak piribedil'in yükseltgenmesinde aktarılan elektron sayısı 2,06 (~2,0) olarak hesaplanmıştır.

Piribedil'in BDDE ile tayini için duyarlı teknikler olan DP ve KD voltametrisi teknikleri kullanılmıştır. Miktar tayini çalışmaları için pH 3,7 asetat tamponu seçilmiştir. KDV çalışmaları için öncelikle basamak potansiyeli, puls yüksekliği ve frekans parametreleri optimize edilmiş ve sırasıyla 8 mV, 40 mV ve 50 Hz olarak belirlenmiştir. BDDE ile pH 3,7 asetat tamponu içerisinde DPV tekniği ile $1,34 \times 10^{-7} - 3,35 \times 10^{-5}$ M, KDV tekniği ile $1,34 \times 10^{-6} - 3,35 \times 10^{-5}$ M derişim aralıklarında doğrusallık gözlenmiştir (Çizelge 3.12). TS ve TAS değerleri DPV için sırasıyla $1,95 \times 10^{-8}$ M ve $6,49 \times 10^{-8}$ M; KDV için sırasıyla $6,39 \times 10^{-8}$ M ve $2,13 \times 10^{-7}$ M bulunmuştur. KDV ile elde edilen TS ve TAS değerleri Uslu ve Özkan (2003) tarafından CKE ile yapılan çalışmaya göre daha duyarlı bulunamamıştır, bu nedenle bu teknik farmasötik dozaj formlarına uygulanmamıştır.

Saf piribedil etkin maddesine uygulanan DPV tekniği piribedil içeren Trivastal Retard® tabletlere de uygulanmış ve tablet içerisindeki yardımcı maddelerin geliştirilen yöntemleri etkileyip etkilemediğini göstermek için % geri kazanım çalışmaları yapılmıştır. pH 3,7 asetat tamponu içerisinde BDDE ile %104,10 olarak

bulunmuş olan geri kazanım çalışması sonuçları, geliştirilen tekniklerin tablet yardımcı maddelerinden etkilenmediğini ve oldukça seçici olduklarını göstermiştir. Piribedil için kullanılan DPV tekniğinin biyolojik sıvılarda bulunan bazı maddeler ve iyonlardan etkilenip etkilenmediği hakkında fikir sahibi olmak amacıyla BDDE kullanılarak $2,68 \times 10^{-5}$ M derişimde piribedil ve Ca^{2+} ($2,0 \times 10^{-4}$ M), Na^+ ($3,48 \times 10^{-4}$ M), K^+ ($2,05 \times 10^{-4}$ M), glikoz ($4,44 \times 10^{-5}$ M), askorbik asit ($4,54 \times 10^{-5}$ M), ürik asit ($4,75 \times 10^{-5}$ M) ve dopamin ($4,22 \times 10^{-5}$ M) ile ayrı ayrı pH 3,7 asetat tamponu içerisinde çalışılmıştır. Yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde DPV tekniğinin, Ca^{2+} , Na^+ , K^+ , glikoz, askorbik asit, ürik asit ve dopaminin piribedil cevabını %10'dan fazla etkilemediği gözlenmiştir.

Geliştirilen teknikler için yapılan validasyon çalışmalarının sonuçları değerlendirildiğinde bu tekniklerin doğru, tekrar edilebilir, duyarlı, seçici ve uygulanabilir olduğu sonucuna varılmıştır.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Tez kapsamında Parkinson tedavisinde kullanılan ropinirol, pramipeksol ve piribedil etkin maddelerinin daha duyarlı tayini için nanopartiküllerle modifiye edilmiş elektrotlar (nanosensörler) geliştirilmesi amaçlanmıştır. Bu etkin maddelerin yükseltgenme davranışları, ortam pH'sı, destek elektrolit tipi, tarama hızının etkisi açısından incelenmiştir.

Çalışmalarda pH 2,0 – 12,0 BR tamponu, pH 2,0 – 8,0 fosfat tamponu, pH 3,7 – 5,7 asetat tamponu, 0,1 M ve 0,5 M H_2SO_4 ve pH 9,0 – 10,0 borat tamponlarından uygun olanlar seçilerek kullanılmıştır. Bu ortamlar içerisinde DV, DPV ve KDV teknikleri ile voltamogramlar elde edilmiştir. DV tekniği ile her üç madde için de katodik yönde herhangi bir pik gözlenmemiştir. Ropinirol'un farmasötik dozaj şekillerinden miktar tayini için modifiye edilmemiş CKE ile 0,1 M H_2SO_4 ve pH 7,0 BR tamponunda; $f\dot{C}DKNT/Fe_2O_3/KPE$ ile pH 6,0 fosfat tamponunda çalışılmıştır. Pramipeksol çalışmalarında ise CKE ile pH 2,0 BR tamponu; $f\dot{C}DKNT/CKE$ ile pH 3,0 fosfat tamponu kullanılmıştır. Piribedil maddesi için BDDE ile analizler pH 3,7 asetat tamponu kullanılarak yapılmıştır.

Çalışılan bütün maddelerin elektrokimyasal davranışları dönüşümlü voltametri ile hız çalışmaları yapılarak incelenmiştir. $\log v - \log i_p$ eğrilerinin eğimleri hesaplanarak modifiye edilmemiş elektrotlarla ropinirol ve piribedil için elektrot yüzeyine taşınma mekanizması difüzyon kontrollü; pramipeksol için adsorpsiyon kontrollü olarak bulunmuştur. Ropinirol ve pramipeksol için geliştirilen nanosensörlerde ise $\dot{C}DKNT$ 'den kaynaklandığı düşünülen adsorpsiyonun etkisi de gözlenmiştir.

Hız taraması çalışmalarından elde edilen $E_p - \log v$ eğrisinin eğim değerinden ayrıca reaksiyona giren elektron sayıları da hesaplanmıştır. Ropinirol için iki

basamaklı oksidasyonun her bir basamağı için 2 elektron, pramipeksol ve piribedil için sırasıyla 3 ve 2 elektron olarak bulunmuştur.

Ropinirol için seçilen ortamlarda kalibrasyon eğrileri çizilmiş ve gerekli validasyon çalışmaları başarıyla yapılmıştır. Ropinirol için CKE ile 0,1 M H₂SO₄ ve pH 7,0 BR tamponları içerisinde pik 2 için teşhis sınırı değerleri $2,65 \times 10^{-7}$ – $1,06 \times 10^{-6}$ M aralığında bulunmuştur. fÇDKNT/Fe₂O₃/KPE ile pH 6,0 fosfat tamponu içerisinde her iki pik için de miktar tayini çalışmaları yapılabilmektedir. Bu yöntemlerin gerekli parametreleri analiz öncesinde optimize edilmiştir. Teşhis sınırı değerleri pik 1 için $4,33 \times 10^{-9}$ M (AdSDPV) ve $4,33 \times 10^{-10}$ M (AdSKDV); pik 2 için $4,36 \times 10^{-9}$ M (AdSDPV) ve $1,37 \times 10^{-9}$ M (AdSKDV) olarak bulunmuştur. Bu değerler, tez kapsamında çalışılan CKE ile ve literatürdeki voltametrik çalışmalarda elde edilen teşhis sınırlarından daha düşük olup, duyarlı bir nanosensör geliştirildiği sonucuna varılmıştır. Geliştirilen teknikler tabletlere de uygulanabilmiş ve % geri kazanım çalışmalarıyla yardımcı maddeler yanında ropinirol'ün analizi seçici bir şekilde yapılabilmektedir. Geliştirilen tekniklerin Ca⁺², Na⁺ ve K⁺ iyonları yanında ropinirol için seçici olduğu; ancak ürik asit, dopamin ve askorbik asidin ropinirol sinyalini %10'dan fazla olacak şekilde azalttığı gözlenmiştir.

Pramipeksol için seçilen ortamlarda kalibrasyon eğrileri çizilmiş ve gerekli validasyon çalışmaları başarıyla yapılmıştır. Bu madde için CKE ile pH 2,0 BR tamponu içerisinde teşhis sınırı değerleri AdSDPV ve AdSKDV ile sırasıyla $2,38 \times 10^{-10}$ M ve $9,01 \times 10^{-10}$ M olarak bulunmuştur. fÇDKNT/CKE ile pH 3,0 fosfat tamponu içerisinde gerekli optimizasyon çalışmaları yapılmış, teşhis sınırı değerleri AdSDPV ve AdSKDV için sırasıyla $1,06 \times 10^{-10}$ M ve $1,26 \times 10^{-9}$ M olarak bulunmuştur. AdSDPV ile elde edilen teşhis sınırı değeri CKE ile elde edilene göre daha küçük gözlenebilmişken AdSKDV için daha büyük gözlenmiştir. Ayrıca bu değerler literatürdeki voltametrik çalışmalarda elde edilen teşhis sınırlarından daha düşük olup duyarlı bir nanosensör geliştirildiği sonucuna varılmıştır. Geliştirilen AdSDPV tekniği tabletlere de uygulanmış ve % geri kazanım çalışmalarıyla yardımcı maddeler yanında pramipeksol'ün analizi seçici bir şekilde yapılabildiği

gösterilmiştir. Geliştirilen AdSDPV tekniğinin Ca^{+2} , Na^{+} ve K^{+} iyonları, glikoz, askorbik asit ve dopamin yanında pramipeksol için seçici olduğu; ancak ürik asidin ropinirol sinyalini %10'dan fazla etkilediği gözlenmiştir.

Piribedil için “Bulgular” kısmında detaylı bir şekilde anlatılan nanopartiküllerle pek çok nanosensör hazırlansa da tekrar edilebilir sonuçlar elde edilemediği için BDDE ile analizi yapılmıştır. Bu madde için seçilen pH 3,7 asetat tamponu içerisinde kalibrasyon eğrileri çizilmiş ve gerekli validasyon çalışmaları başarıyla yapılmıştır. BDDE ile pH 3,7 asetat tamponu içerisinde KDV için gerekli optimizasyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Teşhis sınırı değerleri DPV ve KDV için sırasıyla $1,95 \times 10^{-8}$ M ve $6,49 \times 10^{-8}$ M olarak bulunmuştur. Geliştirilen DPV tekniği tabletlere uygulanmış ve % geri kazanım çalışmalarıyla yardımcı maddeler yanında piribedil'in analizi seçici bir şekilde yapılabilmiştir. Geliştirilen AdSDPV tekniğinin Ca^{+2} , Na^{+} ve K^{+} iyonları, glikoz, askorbik asit ve dopamin ve ürik asit yanında piribedil için seçici olduğu gözlenmiştir.

ÖZET

Yeni Nesil Nanosensör Tasarımı ve Antiparkinson İlaç Analizlerinde Kullanımı

Parkinson tedavisinde kullanılan ropinirol ve pramipeksol ile modifiye edilmemiş elektrotlar ve nanosensörlerle; piribedil için modifiye edilmemiş BDDE ile elektrokimyasal çalışmalar yapılmıştır. Bu maddelerin yükseltgenme davranışları farklı destek elektrolitleri ve pH 0,3 – 12,0 arasındaki pH değerlerinde DV, DPV, KDV ve sıyırma teknikleri ile incelenmiştir. Her madde için, seçilen en uygun ortamda DV ile ayrı ayrı hız taraması çalışmaları yapılarak maddenin elektrot yüzeyine taşınma mekanizması, elektron sayıları hesaplanmaya çalışılmış ve mekanizmaları hakkında yorum yapılmıştır.

Analitik açıdan uygun ortamda her madde için geliştirilen yöntemle bağlı olarak parametreler optimize edilmiş, kalibrasyon doğrusu çizilmiş ve gerekli validasyon parametreleri üzerinde çalışılmıştır.

Nanopartiküllerin, maddenin adsorpsiyonunu kolaylaştırması nedeniyle AdSDPV ve AdSKDV teknikleri başarıyla kullanılabilmiştir. Böylece ropinirol ve pramipeksol için 10^{-10} – 10^{-9} M derişimlerde teşhis sınırı değerleri elde edilmiştir ki geliştirilen yöntemlerin oldukça duyarlı olduğu görülmektedir. Piribedil için ise kararlı ve tekrar edilebilir bir nanosensör geliştirilememesi nedeniyle BDDE kullanılarak analiz yapılmış ve bu madde ile de 10^{-8} M seviyelerinde teşhis sınırı değerleri elde edilmiştir.

Geliştirilen tekniklerin ve nanosensörlerin uygulanabilirliği farmasötik dozaj şekillerinden analizi yapılarak gösterilmiştir.

Anahtar sözcükler: Nanosensör, piribedil, pramipeksol, ropinirol, voltametri.

SUMMARY

New Generation Nanosensor Design and Their Use in Anti-Parkinson Drug Analysis

In this dissertation electrochemical studies are performed for ropinirole, pramipexole and piribedil, which are used for the treatment of the Parkinson's disease. Non-modified electrodes and nanosensors are used for the studies of ropinirole and pramipexole and non-modified BDDE is used for the studies of piribedil. The oxidation behaviours of these drugs are analyzed with different supporting electrolytes between pH 0,3 – 12,0 by using CV, DPV, SWV and stripping techniques. The transfer mechanism of the drug to the electrode surface and electron numbers are attempted to be calculated through separate scan rate studies with CV technique under the optimum conditions and the mechanisms are tried to be enlightened.

The parameters are optimized in accordance with the method developed for each drug at the most analytically appropriate media, the calibration curves are drawn and the required validation parameters are studied.

AdSDPV and AdSSWV techniques are successfully used because of facilitation of adsorption of the drugs through nanoparticles. Therefore, for ropinirole and pramipexole, limit of detection values corresponding to the concentrations of 10^{-10} – 10^{-9} M are obtained, which shows that the developed methods are very sensitive. Since, a stable and reproducible nanosensor can not be developed for piribedil, the analysis is made with BDDE and limit of detection values corresponding to the concentration of 10^{-8} M is obtained.

The applicability of developed techniques and nanosensors are shown through analyzing from pharmaceutical dosage forms as well.

Key words: Nanosensor, piribedil, pramipexole, ropinirole, voltammetry

KAYNAKLAR

- ABDEL-GAWAD FM (1997). Spectrophotometric determination of some pharmaceutical piperazine derivatives through charge-transfer complexation reactions. *J Pharm Biomed Anal*, **15**: 1679–1685.
- ABDEL-GAWAD FM (1998). Ion-pair formation of Bi(III)-iodide with some nitrogenous drugs and its application to pharmaceutical preparations. *J Pharm Biomed Anal*, **16**: 793–799.
- ABDEL-GAWAD FM, ISSA YM, HASSOUNA MEM, HUSSEIN EM (2003). Piribedil-selective electrodes based on Bi(III)-iodide and Hg(II)-iodide complexes. *Mikrochim Acta*, **141**: 7–13.
- ABDEL-HAY MH, SABRY SM, BARARY MH, BELAL TS (2004). Spectrophotometric Determination of Bisacodyl and Piribedil. *Anal Lett*, **37**: 247–262.
- ABOUL-ENEIN HY, STEFAN R-I, BAIULESCU G-E (2000). Quality and Reliability in Analytical Chemistry. Boca Raton, FL: CRC Press.
- ADIB N, SHEKARCHI M, DABIRSIAGHI A (2011) A new HPLC method for determination of ropinirole in human plasma and its application in bioequivalence studies. *Biosci Biotech Res Asia*, **8**: 617–621.
- ALMEIDA CMVB, BONILLA SH, GIANETTI BF (2005). The Versatile Carbon Paraffin Electrodes (Cp_{res}): Applications from Natural Minerals to Fuel Cell Catalysts. In: *Progress in Electrochemistry Research*, Ed.: Nunez, M., New York, NY: Nova Science Publishers. 1–66.
- ALTIOKKA G, CAN NÖ, ABOUL-ENEIN HY (2008). Determination of piribedil in human serum, urine and pharmaceutical dosage form by LC-DAD. *Chromatographia*, **67**: 905–910.
- ALTUN Y, DOGAN-TOPAL B, USLU B, OZKAN SA (2009). Anodic behavior of sertindole and its voltammetric determination in pharmaceuticals and human serum using glassy carbon and boron-doped diamond electrodes. *Electrochim Acta*, **54**: 1893–1903.
- ANAND V, SRIVASTAVA VC (2015). Zinc oxide nanoparticles synthesis by electrochemical method: Optimization of parameters for maximization of productivity and characterization. *J Alloy Compd*, **636**: 288–292.

- ANANDGAONKER P, KULKARNI G, GAIKWAD S, RAJBHOJ A (2014). Synthesis of TiO₂ nanoparticles by electrochemical method and their antibacterial application. *Arabian J Chem*, (article in press). doi:10.1016/j.arabjc.2014.12.015.
- ANDREU T, ARBIOL J, CABOT A, CIRERA A, PRADES JD, HERNANDEZ-RAMIREZ F, ROMANO-RODRIGUEZ A, MORANTE JR (2010). Nanosensors: Controlling Transduction Mechanisms at the Nanoscale Using Metal Oxides and Semiconductors. In: *Sensors Based on Nanostructured Materials*, Ed.: Arregui, F.J., Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag. 79–130.
- ANTONINI A, CALANDRELLA D (2011). Pharmacokinetic evaluation of pramipexole. *Expert Opin Drug Met*, **7**: 1307–1314.
- ARANCIBIA V, ZUNIGA M, ZUNIGA MC, SEGURA R, ESTEBAN M (2010). Optimization of Experimental Parameters in the Determination of Zinc in Sea Water by Adsorptive Stripping Voltammetry. *J Braz Chem Soc*, **21**: 255–261.
- ARDILA JA, OLIVEIRA GG, MEDEIROS RA, FATIBELLO-FILHO O (2013). Determination of gemfibrozil in pharmaceutical and urine samples by square-wave adsorptive stripping voltammetry using a glassy carbon electrode modified with multi-walled carbon nanotubes within a dihexadecyl hydrogen phosphate film. *J Electroanal Chem*, **690**: 32–37.
- ARREGUI FJ (2010). Introduction. In: *Sensors Based on Nanostructured Materials*, Ed.: Arregui, F.J., Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag. 1–10.
- ASHBY MF, FERREIRA PJ, SCHODEK DL (2009). Nanomaterials, Nanotechnologies and Design: An Introduction for Engineers and Architects. Burlington, MA: Butterworth-Heinemann.
- ATTAR T, HAREK Y, DENNOUNI-MEDJATI N, LAHCEN L (2012). Dosage of cadmium and lead in human blood by anodic stripping voltammetry. *Ann Biol Clin-Paris*, **70**: 595–598.
- ATTAR T, HAREK, Y, LARABI, L (2013). Determination of Ultra Trace Levels of Copper in Whole Blood by Adsorptive Stripping Voltammetry. *Journal of the Korean Chemical Society*, **57**: 568–573.
- AUBRY A-F, TATTERSALL P, RUAN J (2009). Development of Stability Indicating Methods. In: *Handbook of Stability Testing in Pharmaceutical Development: Regulations, Methodologies, and Best Practices*. Ed.: Hyunh-Ba, K., New York, NY: Springer. 139–162.
- AYDOĞMUŞ Z (2008) Highly sensitive and selective spectrophotometric and spectrofluorimetric methods for the determination of ropinirole hydrochloride in tablets. *Spectrochim Acta A*, **70**: 69–78.
- AZEEM A, IQBAL Z, AHMAD FJ, KHAR RK, TALEGAONKAR S (2008) Development and validation of a stability-indicating method for determination of ropinirole in the bulk drug and in pharmaceutical dosage forms. *Acta Chromatogr*, **20**: 95–107.

- BABU GS, RAJU ChAI (2007). Spectrophotometric determination of pramipexole dihydrochloride monohydrate. *Asian J Chem*, **19**: 816–818.
- BAGNI G, MASCINI M (2010). DNA Biosensor for Environmental Risk Assessment and Drugs Studies. In: *Sensors for Chemical and Biological Applications*. Ed.: Ram, M. K., Bhethanabotla, V.R., Boca Raton, FL: CRC Press. 249–276.
- BAGOTSKY VS (2006). *Fundamentals of Electrochemistry*. 2nd Ed. Hoboken, NJ: John Wiley and Sons.
- BARD AJ, FAULKNER LR (2001) *Electrochemical Methods: Fundamentals and Applications*. 2nd Ed. Hoboken, NJ: John Wiley and Sons.
- BARD AJ, INZELT G, SCHOLZ F (2008). *Electrochemical Dictionary*. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag.
- BEAULIEU J-M, GAINETDINOV RR (2011). Physiology, Signaling, and Pharmacology of Dopamine Receptors. *Pharmacol Rev*, **63**: 182–217.
- BHARATHI DV, HOTHAKK, SAGAR PVV, KUMAR SS, NAIDU A, MULLANGIC R (2009). Development and validation of a sensitive LC-MS/MS method with electrospray ionization for quantitation of pramipexole in human plasma: application to a clinical pharmacokinetic study. *Biomed Chromatogr*, **23**: 212–218.
- BHARATHI DV, JAGADEESH B, KUMAR SS, LAKSHMI RN, HOTHAKK, NAIDUB A, MULLANGI R (2009) Highly sensitive method for the determination of ropinirole with a lower limit of quantitation of 3.45 pg/mL in human plasma by LC-ESI-MS/MS: application to a clinical pharmacokinetic study. *Biomed Chromatogr*, **23**: 557–562.
- BHATT J, JANGID A, SHETTY R, SHAH B, KAMBLI S, SUBBAIAH G, SINGH S (2006) Rapid and sensitive liquid chromatography–mass spectrometry method for determination of ropinirole in human plasma. *J Pharm Biomed Anal*, **40**: 1202–1208.
- BIZIÈRE KE, KURTH M (1997). *Living with Parkinson's Disease*. New York, NY: Demos Vermande.
- BLIWISE DL, FREEMAN A, INGRAM CD, RYE DB, CHAKRAVORTY S, WATTS RL (2005). Randomized, double-blind, placebo-controlled, short-term trial of ropinirole in restless legs syndrome. *Sleep Med*, **6**: 141–147.
- BOND AM (1980). *Modern Polarographic Methods in Analytical Chemistry*. New York, NY: Marcel Dekker Inc.
- BOND AM (2002). *Broadening Electrochemical Horizons: Principles and Illustration of Voltammetric and Related Techniques*. Oxford: Oxford University Press.
- BUERK DG (1993). *Biosensors: Theory and Applications*. Lancaster, PA: Technomic Publishing Company.

- CARRANZA M, SNYDER MR., SHAW JD., ZESIEWICZ TA (2013). Parkinson's Disease: A Guide to Medical Treatment. Torino: SEEd.
- CHEEMALAPATI S, KARUPPIAH C, CHEN SM (2014). A sensitive amperometric detection of dopamine agonist drug pramipexole at functionalized multi-walled carbon nanotubes (f-MWCNTs) modified electrode. *Ionics*, **20**: 1599–1606.
- CHEN JJ, ANH-VUONG LY (2006). Rasagiline: A second-generation monoamine oxidase type-B inhibitor for the treatment of Parkinson's disease. *Am J Health-Syst Pharm*, **63**: 915–928.
- CHEN S (2007). Practical Electrochemical Cells. In: *Handbook of Electrochemistry*, Ed.: Zoski, C. G., Amsterdam: Elsevier, 33–56.
- CIOBANU M, WILBURN JP, KRIM ML, CLIFFEL DE (2007). Fundamentals. In: *Handbook of Electrochemistry*, Ed.: Zoski, C.G., Amsterdam: Elsevier. 3–29.
- COHEN R, VELLAICHAMY E, HRBAC J, GATI I, TIROSH O, (2001) Quantification of Overall Reactive Oxygen Species Scavenging Capacity of Biological Fluids and Tissues. In: *Bio-Assays for Oxidative Stress Status*, Ed.: Pryor, W.A., Amsterdam: Elsevier. 131–139.
- CONTIN M, MARTINELLI P (2010). Pharmacokinetics of Levodopa. *J Neurol*, **257**: 253–261.
- COUFAL P, ŠTULÍK K, CLAESSENS HA, HARDY MJ, WEBB M (1998). Determination of the dissociation constants of ropinirole and some impurities and their quantification using capillary zone electrophoresis. *J Chromatogr B*, **720**: 197–204.
- COUFAL P, ŠTULÍK K, CLAESSENS HA, HARDY MJ, WEBB M (1999). Separation and quantification of ropinirole and some impurities using capillary liquid chromatography. *J Chromatogr B*, **732**: 437–444.
- CREAGER S (2007). Solvents and Supporting Electrolytes, In: *Handbook of Electrochemistry*, Ed.: Zoski, C. G., Amsterdam: Elsevier. 57–72.
- CUMMINGS WG (2010). Chemical Analysis: Introduction. In: *Instrumentation Reference Book*, Ed.: Boyes, W., 4th Ed. Burlington, MA: Butterworth-Heinemann. 303–317.
- DANIELE S, BRAGATO C (2014) From Macroelectrodes to Microelectrodes: Theory and Electrode Properties. In: *Environmental Analysis by Electrochemical Sensors and Biosensors: Volume 1: Fundamentals*, Ed.: Moretto, L. M., Kalcher, K., New York, NY: Springer Science and Business Media.
- DASH DC (2011). Analytical Chemistry. New Delhi: PHI Learning Private Ltd.
- DELEU D, NORTHWAY MG, HANSSENS Y (2002). Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Drugs Used in the Treatment of Parkinson's Disease. *Clin Pharmacokinet*, **41**: 261–309.

- DEMİR E, İNAM R, ÖZKAN SA, USLU B (2014). Electrochemical behavior of tadalafil on TiO₂ nanoparticles-MWCNT composite paste electrode and its determination in pharmaceutical dosage forms and human serum samples using adsorptive stripping square wave voltammetry. *J Solid State Electrochem*, **18**: 2709–2720.
- DEVILLIERS D, MAHÉ E (2007). Modified Titanium Electrodes. In: *Trends in Electrochemistry Research*, Ed.: Nunez, M., New York, NY: Nova Science Publishers. 1–60.
- DEVREESE JT (2007). Importance of Nanosensors: Feynman's Vision and the Birth of Nanotechnology. *Mater Res Soc Bull*, **32**: 718–725.
- DHIR A, KULKARNI SK (2007). Involvement of dopamine (DA)/serotonin (5-HT)/sigma (σ) receptor modulation in mediating the antidepressant action of ropinirole hydrochloride, a D2/D3 dopamine receptor agonist. *Brain Res Bull*, **74**: 58–65.
- DINIZ AV, FERREIRA NG, CORAT EJ, TRAVA-AIROLDI VJ (2002). Boron doped diamond thin films on large area Ti6Al4V substrates for electrochemical application. *Mater Res*, **6**: 57–61.
- DOĞAN B, TUNCEL S, USLU B, ÖZKAN SA (2007). Selective electrochemical behavior of highly conductive boron-doped diamond electrodes for fluvastatin sodium oxidation. *Diam Relat Mater*, **16**: 1695–1704.
- DOĞAN TOPAL B (2011). Bazı antiviral ve antineoplastik ilaç etken maddelerinin DNA ile etkileşimi ve elektrokimyasal analizleri, Doktora tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- DOOLEY M, MARKHAM A (1998). Pramipexole: A Review of its Use in the Management of Early and Advanced Parkinson's Disease. *Drug Aging*, **12**: 495–514.
- DRYHURST G (1977). *Electrochemistry of Biological Molecules*. New York, NY: Academic Press.
- DUBACH JM, CLARK HA (2013). Nanosensors. In: *The Textbook of Nanoneuroscience and Nanoneurosurgery*. Ed.: Kateb, B. Heiss, J. D. Boca Raton, FL: CRC Press. 203–216.
- DUVOISIN RC, SAGE J (2001). *Parkinson's Disease: A Guide for Patient and Family*. 5th Ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
- EBBING D, GAMMON SD (2008). *General Chemistry*. 8th Ed. Boston, MA: Houghton Mifflin Company.
- EDWARDS GA, BERGREN AJ, PORTER MD (2007). Chemically Modified Electrodes. In: *Handbook of Electrochemistry*, Ed.: Zoski, C. G., Amsterdam: Elsevier. 295–327.
- ENACHE TA, OLIVEIRA-BRETT AM (2011). Pathways of electrochemical oxidation of indolic compounds. *Electroanalysis*, **23**: 1337–1344.

- ENSAFI AA, HAIJAN R (2008). Simultaneous determination of captopril and thioguanine in pharmaceutical compounds and blood using cathodic adsorptive stripping voltammetry. *J Braz Chem Soc*, **19**: 405–412.
- ETIENNE M, WALCARIUS A (2013). Electrochemistry within Template Nanosystems. *Electrochemistry*, **11**: 124–165.
- FANG H, ZHANG J, ZHOU S et.al. (2015). Submonolayer deposition on glassy carbon electrode for anodic stripping voltammetry: An ultra sensitive method for antimony in tap water. *Sensor Actuat B – Chem*, **210**: 113–119.
- FARRER MJ (2006). Genetics of Parkinson Disease: Paradigm Shifts and Future. *Nat Rev Genet*, **7**: 306–318.
- FENG ZC (2013). Preface. In: *Handbook of Zinc Oxide and Related Materials: Volume Two: Devices and Nano-Engineering*, Ed.: Feng, Z. C., Boca Raton, FL: CRC Press. ix–x.
- FUKUZAKI K, KAMENOSONO T, NAGATA R (2000). Effects of Ropinirole on Various Parkinsonian Models in Mice, Rats, and Cynomolgus Monkeys. *Pharmacol Biochem Behavior*, **65**: 503–508.
- GALUS Z (1996) Mercury Electrodes. In: *Laboratory Techniques in Electroanalytical Chemistry*, Ed.: Kissinger, P. T., Heineman, W. R., 2nd Ed. New York, NY: Marcel Dekker. 443–468.
- GEIM AK (2009). Graphene: Status and Prospects. *Science*, **324**: 1530–1534.
- GHASEMI E, KHERADMAND S, GHORBAN DADRASS O (2014). Solvent bar microextraction combined with high-performance liquid chromatography for preconcentration and determination of pramipexole in biological samples. *Biomed Chromatogr*, **28**: 486–491.
- GOLDMAN JG, GOETZ CG (2013) James Parkinson. In: *Parkinson's Disease*, Ed.: Pfeiffer, R. F., Wszolek, Z. W., Ebadi, M., 2nd Ed. Boca Raton, FL: CRC Press. 3–12.
- GONG D, GRIMES CA, VARGHESE OK, HU W, SINGH RS, CHEN Z, DICKEY E (2001). Titanium Oxide Nanotube Arrays Prepared by Anodic Oxidation. *J Mater Res Soc*, **16**: 3331–3334.
- GOODING JJ, LAI LMH, GOON IY (2009). Nanostructured Electrodes with Unique Properties for Biological and Other Applications. In: *Chemically Modified Electrodes*, Ed.: Alkire, R.C., Kolb, D. M., Lipowski, J., Ross. P. N., Weinheim: Wiley-WCH. 1–56.
- GOSHORN ER, FAYNOR SM, HAVEN MC (1995). Electrochemical Methods of Analysis. In: *Laboratory Instrumentation*. Ed.: Haven, M. C., Tetrault, G. A., Schenke, J. R. 4th Ed. New York, NY: John Wiley and Sons. 185–213.

- GREEF R, PEAT R, PETER LM, PLETCHER D, ROBINSON J (1990). Instrumental Methods in Electrochemistry. Ellis Horwood, England.
- GUPTA VK, JAIN R, ANTONIJEVIC MM, KHANI H, SIDDIQUI MN, DWIVEDI A, MISHRA R, AGARWAL S (2011). Assay of Nimodipine - an Anti Hypertensive drug, in Bulk Form and Pharmaceutical Formulations by Cathodic Adsorptive Stripping Voltammetry. *Int J Electrochem Sci*, **6**: 37–51.
- HACKETT J (2006) Evaluation of solid-phase sorbents for the analysis of ropinirole in whole blood. *J Anal Toxicol*, **30**: 44–49.
- HADDAD P, JACKSON PE (1990). Ion Chromatography: Principles and Applications. Amsterdam: Elsevier.
- HAN J (2005). Structures and Properties of Carbon Nanotubes. In: *Carbon Nanotubes: Science and Applications*, Ed.: Meyyapan, M., Boca Raton, FL: CRC Press. 2–4.
- HART JP (1997). Recent developments in the design and application of screen printed electrochemical sensors for biomedical, environmental and industrial analyses. *TrAC Trends in Anal Chem*, **16**: 89–103.
- HENNRICH F, CHAN C, MOORE V, ROLANDI M, O'CONNELL M (2006). The Element Carbon. In: *Carbon Nanotubes: Properties and Applications*, Ed.: O'Connell, M. J., Boca Raton, FL: CRC Press. 1–18.
- HEYDEN YV, MASSART DL (1996). Review of the Use of Robustness and Ruggedness in Analytical Chemistry. In: *Robustness of Analytical Chemical Methods and Pharmaceutical Technologies Products*. Ed.: Hendricks, M. M. W. B., de Boer, J. H., Smilde, A. K., Amsterdam: Elsevier. 79–148.
- http://home.anadolu.edu.tr/~erolsener/Anadolu_Site/Ders_Notlar_files/Analitik2-2015.pdf. Erişim tarihi: 21/11/2015.
- http://switchboard.nrdc.org/blogs/jsass/carbon_nanotube_flame_retardan.html. Erişim tarihi: 21/10/2015.
- <http://www.ijcambria.com/Glassy%20Carbon.htm>. Erişim tarihi: 21/11/2015.
- http://www.life.illinois.edu/slucity/kurt_research.html. Erişim tarihi: 21/11/2015.
- http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_c801.html. Erişim tarihi: 21.10.2015
- http://www.theochem.unito.it/crystal_tuto/mssc2013_cd/tutorials/fullerene_tut/tutorial_fullerene.html. Erişim tarihi: 21/10/2015.
- <https://en.wikipedia.org/wiki/Piribedil>. Erişim tarihi: 21/10/2015.
- <https://en.wikipedia.org/wiki/Pramipexole>. Erişim tarihi: 21/10/2015.

<https://en.wikipedia.org/wiki/Ropinirole>. Erişim tarihi: 21/10/2015.

<https://tr.wikipedia.org/wiki/Grafen>. Erişim tarihi: 21/10/2015.

<https://www.comsol.com/blogs/modeling-electroanalysis-cyclic-voltammetry/>. Erişim tarihi: 21/10/2015.

https://www.tedpella.com/gold_html/goldsols.htm. Erişim tarihi: 21/10/2015.

HUBER L (2007). Validation and Qualification in Analytical Laboratories. 2nd Ed. New York & London: Informa Healthcare.

IBRAHIM H (2005). Chemically modified carbon paste electrode for the potentiometric flow injection analysis of piribedil in pharmaceutical preparation and urine. *J Pharm Biomed Anal*, **38**: 624–632.

ICH Rehberi (1994). “Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2 (R1)”. Erişim adresi: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1__Guideline.pdf. Erişim tarihi: 21/10/2015.

INOUE T, KITAICHI Y, MASUI T, NAKAGAWA S, BOKU S, TANAKA T, SUZUKI K, NAKATO Y, USUI R, KOYAMA T (2010). Pramipexole for stage 2 treatment-resistant major depression: An open study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, **34**: 1446–1449.

ISSA YM, ABOU-ATTIA FM, ABDEL-GAWAD FM, ABDEL-HAMID SM (2002). Spectrophotometric determination of some pharmaceutical piperazine derivatives by charge-transfer and ion-pair complexation methods. *Sci Pharm*, **70**: 253–269.

ISSA YM, HASSOUNA MM, ABDEL-GAWAD FM, HUSSEIN EM (2000). Poly(vinyl chloride) ion-selective electrodes for Piribedil determination. *J Pharm Biomed Anal*, **23**: 493–502.

IVASKA A (2008). Electrochemical Detection. In: *Advances in Flow Injection Analysis and Related Techniques*. Ed.: Kolev, S. D., McKelvie, I. D., Amsterdam: Elsevier. 441–460.

IWUNZE MO (2008). Introductory Electrochemistry and Related Applications. Bloomington, In: 1st Books.

IZQUIERDO A, DECASTRO MDL, VALCARCEL M (1994). Simultaneous determination of copper, lead, cadmium, and zinc in previously lyophilized biological tissues using flow-injection analysis anodic-stripping voltammetry. *Electroanalysis*, **6**: 894–902.

JAIN N, JAIN R, KULKARNI S, JAIN DK, JAIN S (2011). Ecofriendly spectrophotometric method development and their validation for quantitative estimation of pramipexole dihydrochloride using mixed hydrotropic agent. *J Chem Pharm Res*, **3**: 548–552.

- JAIN R, SHARMA R, YADAV RK, SHRIVASTA R (2013). Graphene based electrochemical sensor for detection and quantification of dopaminergic agonist drug pramipexole: An electrochemical impedance spectroscopy and atomic force microscopy study. *J Electrochem Soc*, **160**: H179–H184.
- JANCIC-STOJANOVIC B, MALENOVIC A, IVANOVIC D, RAKIC T, MEDENICA T (2009). Chemometrical evaluation of ropinirole and its impurity's chromatographic behavior. *J Chromatogr A*, **1216**: 1263–1269.
- JANKOVIC J, YALTHO TC (2013). Dopamine Agonists in Parkinson's Disease. In: *Parkinson's Disease*, Ed.: Pfeiffer, R. F., Wszolek, Z. W., Ebadi, M., 2nd Ed. Boca Raton, FL: CRC Press. 865–880.
- KAKOURIS A, SAMARA V, KALASKANI A, PANDERI I (2014). Simultaneous determination of impurities in ropinirole tablets by an improved HPLC method coupled with diode array detection. *Chromatographia*, **77**: 447–457.
- KARADAS N, BOZAL-PALABIYIK B, USLU B, OZKAN SA (2013). Functionalized carbon nanotubes-With silver nanoparticles to fabricate a sensor for the determination of zolmitriptan in its dosage forms and biological samples. *Sensor Actuat B-Chem*, **186**: 486–494.
- KAUNAVES SP (1997). Voltammetric Techniques. In: *Handbook of Instrumental Techniques for Analytical Chemistry*, Ed.: Settle, F. A., Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall PTR. 711–728.
- KAYE CM, NICHOLLS B (2000). Clinical pharmacokinetics of ropinirole. *Clin Pharmacokinet*, **39**: 243–54.
- KELTER P, MOSHER M, SCOTT A (2009). Chemistry: The Practical Science. Media Enhanced Edition. Boston/New York: Houghton Mifflin Company. Chapter 19.
- KHANNA VK (2011). Nanosensors: Physical, Chemical and Biological. Boca Raton, FL: CRC Press.
- KHOPKAR SM (1998). Basic Concepts of Analytical Chemistry. 2nd Ed. New Delhi: New Age International Ltd.
- KHOR S-P, HSU A (2007). The pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Curr Clin Pharmacol*, **2**: 234–243.
- KIM CH, KIM B-H (2014). Zinc oxide/activated carbon nanofiber composites for high-performance supercapacitor electrodes. *J Power Sources*, **274**: 512–520.
- KINOSITA K (1992). Electrochemical Oxygen Technology. Hoboken, NJ: John Wiley and Sons.

- KOMORSKY-LOVRIĆ S (2010). Working Electrodes. In: *Electroanalytical Methods: Guide to Experiments and Applications*, Ed.: Scholz, F., 2nd Ed. Heidelberg: Springer. 273–290.
- KORELL M, TANNER CM (2013). Epidemiology of Parkinson's Disease: An Overview. In: *Parkinson's Disease*, Ed.: Pfeiffer, R. F., Wszolek, Z. W., Ebadi, M., 2nd Ed. Boca Raton, FL: CRC Press. 31–48.
- KOTHAPALLI LP, CHOUDHARI ME, THOMAS AB, NANDA RK, DESHPANDE AD, GAIDHANI PS (2012). Validated RP- HPLC and spectrophotometric determination of Ropinirole hydrochloride in bulk and in pharmaceutical dosage form. *Der Pharma Chemica*, **4**: 574–580.
- KRISHNAIAH CH, VISHNU MURTHY M, REDDY AR, KUMAR R, MUKKANTI K (2010). Development and validation of ropinirole hydrochloride and its related compounds by UPLC in API and pharmaceutical dosage forms. *J Chin Chem Soc*, **57**: 348–355.
- KUL D, GUMUSTAS M, USLU B, OZKAN SA (2010). Electroanalytical characteristics of antipsychotic drug ziprasidone and its determination in pharmaceuticals and serum samples on solid electrodes. *Talanta*, **82**: 286–295.
- LAU YY, HANSON GD, ICHHPURANI N (1996). Determination of pramipexole (U-98, 528) in human plasma and urine by high performance liquid chromatography with electrochemical and ultraviolet detection. *J Chromatogr B*, **683**: 217–223.
- LAU YY, SELENKA JM, HANSON GD, TALAAT R, ICHHPURANI N (1996). Determination of pramipexole (U-98, 528) in human plasma by high performance liquid chromatography with atmospheric pressure chemical ionization tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B*, **683**: 209–216.
- LAVIRON E (1979). General expression of the linear potential sweep voltammogram in the case of diffusionless electrochemical systems. *J Electroanal Chem*, **101**: 19–28.
- LAVIRON E, ROULLIER L, DEGRAND CA (1980) multilayer model for the study of space distributed redox modified electrodes. Part II. Theory and application of linear potential sweep voltammetry for a simple reaction. *J Electroanal Chem*, **112**: 11–23.
- LAWRENCE NS, LIANG H-P (2008). Metal Nanoparticles: Applications in Electroanalysis. In: *Nanostructured Materials in Electrochemistry*, Ed.: Eftekhari, A., Weinheim: Wiley-VCH. 435–458.
- LEFROU C, FABRY P, POIGNET JC (2012). *Electrochemistry: The Basics with Examples*. Heidelberg: Springer-Verlag.
- LI TT, YUAN LJ, YANG BX, ZHENG ZD (2014). Determination of drug release from piribedil release tablets by HPLC. *Chinese J New Drugs*, **23**: 727–730.
- LI G, MIAO P (2013). *Electrochemical Analysis of Proteins and Cells*. Heidelberg: Springer-Verlag.

- LIM T-C, RAMAKRISHNA S (2006). A conceptual review of nanosensors. *Zeitschrift für Naturforschung*, **61a**: 402–412.
- LVOV SN (2015). Introduction to Electrochemical Science and Engineering. Boca Raton, FL: CRC Press.
- LVOVICH VF (2012). Impedance Spectroscopy: Applications to Electrochemical and Dielectric Phenomena. Hoboken, NJ: John Wiley and Sons.
- MAHMOOD I (1997). Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Selegiline: An Update. *Clinical Pharmacokinetics*, **33**: 91–102.
- MAKSYMIOUK K, SPITZER P, WUNDERLI S, MICHALSKA A, KISIEL A, GALUS Z, TAUBER G (2013). Reference Electrodes for Aqueous Solutions. In: *Handbook of Reference Electrodes*. Heidelberg: Springer Verlag. 77–144.
- MARAGNORE DM (2000). Epidemiology and Genetics of Parkinson's Disease. In: *Parkinson's Disease and Movement Disorders: Diagnosis and Treatment Guidelines for the Practicing Physician*, Ed.: Adler, C. H., Ahlskog, J. E., Danvers, MA: Humana Press. 85–90.
- MARAND MB, SUAUD-CHAGNY MF, GONON F (2007). Presynaptic Regulation of Extracellular Dopamine as Studied by Continuous Amperometry in Anesthetized Animals. In: *Electrochemical Methods for Neuroscience*, Ed.: Michael, A.C., Borland, L. M., Boca Raton, FL: CRC Press. 35–48.
- MARKEN F, NEUDECK A, BOND AM (2010). Cyclic Voltammetry. Electroanalytical Methods: Guide to Experiments and Applications, Ed.: Scholz, F., 2nd Ed. Heidelberg: Springer. 57–106.
- MARPLE RL, LaCOURSE WR (2004). Potentiometry: pH and Ion-Selective Electrodes. In: *Ewing's Analytical Instrumentation Handbook*, Ed.: Cazes, J., 3rd Ed. Boca Raton FL: CRC Press. 509–528.
- MASUKO N, OSAKA T, ITO Y (1996). Electrochemical Technology: Innovation and New Developments. Tokyo: Kodansha Ltd.
- MCCORMICK PN, FLETCHER PJ, WILSON VS, BROWNE JDC, NOBREGA JN, REMINGTON GJ (2014). Low dose pramipexole causes D3 receptor-independent reduction of locomotion and responding for a conditioned reinforcer. *Neuropharmacology*, **89**: 225–231.
- McPOLIN O (2009). Analytical Methods for Pharmaceutical Analysis. Warrenpoint: Mourne Trading Services.
- MEREY HA, HELMY MI, TAWAKKOL SM, TOUBAR SS, RISK MS (2012). Potentiometric membrane sensors for determination of memantin hydrochloride and pramipexole dihydrochloride monohydrate. *Port Electrochim Acta*, **30**: 31–43.

- MERKOÇI A, ALEGRET S (2007). Graphite-Epoxy Electrodes for Stripping Analysis. In: *Comprehensive Analytical Chemistry*, Ed.: Barcelo, D., Amsterdam: Elsevier. 143–162.
- METTERS JP, BANKS CE (2013). Screen Printed Electrodes Open New Vistas in Sensing: Application to Medical Diagnosis. In: *Applications of Electrochemistry in Medicine*, Ed.: Schlesinger, M., Heidelberg: Springer. 83–120.
- METTERS JP, BANKS CE (2014). Nanoparticle Modified Electrodes for trace Metal Ion Analysis. In: *Nanosensors for Chemical and Biological Applications: Sensing with Nanotubes, Nanowires and Nanoparticles*, Ed.: Honeychurch, K. C., Waltham, MA: Woodhead Publishing. 54–79.
- MIDDI S, MANJUNATH S (2012). Development and validation of spectrophotometric methods for quantitative estimation of pramipexole dihydrochloride in bulk and pharmaceutical dosage form. *Res J Pharm Technol*, **5**: 764–767.
- MILLAN MJ (2010). From the cell to the clinic: A comparative review of the partial D2/D3 receptor agonist and α 2-adrenoceptor antagonist, piribedil, in the treatment of Parkinson's disease. *Pharmacol Therapeut*, **128**: 229–273.
- MINH NQ, TAKAHASHI T (1995). Science and Technology of Ceramic Fuel Cells. Amsterdam: Elsevier.
- MOEZZI A, McDONAGH AM, CORTIE MB (2012). Zinc oxide particles: Synthesis, properties and applications. *Chem Eng J*, **185-186**: 1–22.
- MONGILLO JF (2007). Nanotechnology 101. Westport, CT: Greenwood Press.
- MONK P (2004). Physical Chemistry: Understanding Our Chemical World. Chichester: John Wiley and Sons.
- MOORE J, STANITSKI C, JURS P (2010). Principles of Chemistry: The Molecular Science. Belmont, CA: Brooks/Cole.
- MUSENGA A, KENNDLER E, MORGANTI E, RASI F, AUGUSTA RAGGI M (2008). Analysis of the anti-Parkinson drug pramipexole in human urine by capillary electrophoresis with laser-induced fluorescence detection. *Anal Chim Acta*, **626**: 89–96.
- MUSTAFA G, BABOOTA S, ALI J, AHUJA A (2012) Design expert-supported development and validation of high-performance thin-layer chromatographic stability-indicating (HPTLC) method: an application in quantitative analysis of ropinirole in the bulk drug and in marketed dosage forms. *J Pharm Innov*, **7**: 47–55.
- NAGARJUNA A, RAO SDV, ESWARAIAH S, MUKKANTI K, SURYANARAYANA MW (2006). A liquid chromatographic method for quantification of ropinirole hydrochloride and its related impurities. *Indian Drugs*, **43**: 813–820.

- NARAYANA PS, TERADAL NL, SEETHARAMAPPA J, SATPATI AK (2015). A novel electrochemical sensor for non-ergoline dopamine agonist pramipexole based on electrochemically reduced graphene oxide nanoribbons. *Anal Method*, **7**: 3912–3919.
- NEWMAN J, THOMAS-ALYEA KE (2004). *Electrochemical Systems*. 3rd Ed. Hoboken, NJ: John Wiley and Sons.
- NIGOVIC B, JURIC S, MORNAR A, MALENICA I (2013). Electrochemical studies of ropinirole, an anti-Parkinson's disease drug. *J Chem Sci*, **125**: 1197–1205.
- NIRENBERG MJ, FAHN S (2005). The Role of Levodopa and Catechol-O-Methyltransferase Inhibitors. In: *Principles of Treatment in Parkinson's Disease*, Ed.: Schapira, A. H. V., Olanow, C. W., Philadelphia, PA: Butterworth Heinemann Elsevier. 3–24.
- OLIVEIRA E, NÚÑEZ C, SANTOS H M, FERNÁNDEZ-LODEIRO J, FERNÁNDEZ-LODEIRO A, CAPELO JL, LODEIRO C (2015). Revisiting the use of gold and silver functionalised nanoparticles as colorimetric and fluorometric chemosensors for metal ions. *Sensor Actuat B-Chem*, **212**: 297–328.
- OLSON MP, LACOURSE WR (2004). Voltammetry. In: *Ewing's Analytical Instrumentation Handbook*, Ed.: Cazes, J., 3rd Ed. Boca Raton FL: CRC Press. 529–544.
- ÖNAL A (2006). Method development and validation of a rapid determination of ropinirole in tablets by LC-UV. *Chromatographia*, **64**: 459–461.
- ÖNAL A (2011). Spectrophotometric and spectrofluorimetric determination of some drugs containing secondary amino group in bulk drug and dosage forms via derivatization with 7-chloro-4-nitrobenzofurazon. *Quim Nova*, **34**: 677–682.
- ÖNAL A, ÇAĞLAR S (2007). Spectrophotometric determination of dopaminergic drugs used for Parkinson's disease, cabergoline and ropinirole, in pharmaceutical preparations. *Chem Pharm Bull*, **55**: 629–631.
- ÖZKAN B, BİRYOL İ, ŞENTÜRK Z (1993). Modifiye elektrotlara genel bir bakış. *FABAD J Pharm Sci*, **18**: 95–101.
- ÖZKAN SA (2012). *Electroanalytical Methods in Pharmaceutical Analysis and Their Validation*. HNB Pub., USA, ISBN: 978-0-9664286-7-4.
- PALCIC M, MILARDOVIC S, KEREKOVIC I, GRABARIC Z (2014). Application of Nitrilotriacetic Acid Modified Gold Electrode for Determination of Lead in Natural Waters with Differential Pulse Adsorptive Cathodic Stripping Voltammetry. *Int J Electrochem Sci*, **9**: 3701–3714.
- PANCHAL JG, PATEL RV, MENON SK (2011). Development and validation of GC/MS method for determination of pramipexole in rat plasma. *Biomed Chromatogr*, **25**: 524–530.

- PANDITRAO VM, SARKATE AP, SANGSHETTI JN, WAKTE PS, SHINDE DB (2011). Stability-indicating HPLC determination of pramipexole dihydrochloride in bulk drug and pharmaceutical dosage form. *J Braz Chem Soc*, **22**: 1253–1258.
- PARK G, PARK Y-J, YANG HO, OH MS (2013). Ropinirole protects against 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced neurotoxicity in mice via anti-apoptotic mechanism. *Pharmacol Biochem Behavior*, **104**: 163–168.
- PATHARE DB, JADHAV AS, SHINGARE MS (2006). Validated chiral liquid chromatographic method for the enantiomeric separation of pramipexole dihydrochloride monohydrate. *J Pharm Biomed Anal*, **41**: 1152–1156.
- PAWAR DS, DOLE MN, SAWANT SD (2013). Spectrophotometric determination of pramipexole dihydrochloride in bulk and tablet dosage form. *Int J Res Pharm Sci*, **4**: 183–186.
- PAWAR SM, DHANESHWAR SR (2011). Application of stability indicating high performance thin layer chromatographic method for quantitation of pramipexole in pharmaceutical dosage form. *J Liq Chromatogr Rel Technol*, **34**: 1664–1675.
- PETERS FT, MAURER HH (2002). Bioanalytical Method Validation and Its Implications for Forensic and Clinical Toxicology – A Review. In: *Validation in Chemical Measurement*. Ed.: De Bievre, P., Günzler, H., Heidelberg: Springer. 1–9.
- PICKERING WF (2002). General Strategies for Speciation, In: *Chemical Speciation in the Environment*, Ed.: Ure, A., Oxford: Blackwell Science Ltd. 9–29.
- PLESKOV YV (2007). Synthetic Diamond Electrodes for Electroanalysis and Electrolysis. In: *Electroanalytical Chemistry: Research Developments*, Ed.: Jiang, P. N., New York, NY: Nova Science Publishers. 183–228.
- PLETCHER D, WALSH FC (1990). Industrial Electrochemistry. London: Chapman and Hall.
- PRASAD T, HALDER S (2015). Optimization of Parameters and Its Effect on Size of ZnO Nanoparticles Synthesized by Sol-Gel Method. In: *Proceedings of Fourth International Conference on Soft Computing for Problem Solving*, Ed.: Das, K. N., Deep, K., Pant, M., Bansal, J. C., Nagar, A., New Delhi: Springer. 403–412.
- PRASEK J, KIZEK R, DRBOHLAVOVA J, CHOMOUEKA J, HUBALEK J, JASEK O, ADAM V (2011). Methods for carbon nanotubes synthesis–review. *J Mater Chem*, **21**: 15872–15884.
- RAMISETTI NR, KUNTAMUKKALA R, ARNIPALLI MS (2015). Development of a validated LC method for separation of process-related impurities including the R-enantiomer of S-pramipexole on polysaccharide chiral stationary phases. *Chirality*, **27**: 430–435.
- RAMSDEN EN (2000). A-Level Chemistry. 4th Ed. Cheltenham: Nelson Thornes Publishers.

- RAO VS (2002). Polarography and Allied Techniques. Hyderabad: Universities Press.
- RAY SC (2015). Application of Graphene and Graphene-Oxide Based Nanomaterials. Waltham, MA: Elsevier.
- REBEC GV (2007) From Interferent Anion to Neuromodulator: Ascorbate Oxidizes Its Way to Respectability. In: *Electrochemical Methods for Neuroscience*, Ed.: Michael, A. C., Borland, L. M., Boca Raton, FL: CRC Press. 149–166.
- REDDY PS, REDDY AM, REDDY SJ, SAIT S, VYAS K (2014). Impurity profiling of the ropinirole extended release formulation, identification and characterization of potential degradant. *J Liq Chromatogr Related Technol*, **37**: 2490–2505.
- REDDY KM, MANORAMA SV, REDDY AM (2002). Bandgap Studies on Anatase Titanium Dioxide Nanoparticles. *Mater Chem Phys*, **78**: 239–245
- REZAEI B, ASKARPOUR N, ENSAFI AA (2013). Adsorptive stripping voltammetry determination of methyl dopa on the surface of a carboxylated multiwall carbon nanotubes modified glassy carbon electrode in biological and pharmaceutical samples. *Colloid Surface B*, **109**: 235–258.
- RILEY CM (1996). Statistical Parameters and Analytical Figures of Merit. In: *Pharmaceutical and Biomedical Analysis: Development and Validation of Analytical Methods*. Ed.: Riley, C. M., Rosanske, T. W., Oxford: Elsevier. 15–72.
- RODNITZKY RL (2000). Diagnosis of Parkinsonism in the Elderly. In: *Parkinson's Disease and Parkinsonism in the Elderly*, Ed.: Meara, J., Koller, W. C., Cambridge: Cambridge University Press. 4–21.
- ROSENBAUM RB (2006). Understanding Parkinson's Disease: A Personal and Professional View. Westport, CT: Preager Publishers.
- RUMMELI MH, AYALA P, PICHLER T (2010). Carbon Nanotubes and Related Structures: Production and Formation. In: *Carbon Nanotubes and Related Structures: Synthesis, Characterization, Functionalization and Applications*, Ed.: Guldi, D. M., Martin, N., Weinheim: Wiley-VCH. 1–21.
- SABRY SM, BARARY MH, ABDEL-HAY MH, BELAL TS (2004). Adsorptive stripping voltammetric behaviour of azomethine group in pyrimidine-containing drugs. *J Pharm Biomed Anal*, **34**: 509–516.
- SADIKOVIC M, NIGOVIC B, JURIC S, MORNAR A (2014). Voltammetric determination of ropinirole in the presence of levodopa at the surface of a carbon nanotubes based electrochemical sensor in pharmaceuticals and human serum. *J Electroanal Chem*, **733**: 60–68.
- SADOWSKI, Z., MALISZEWSKA, I. H. (2011). Applications of Gold Nanoparticles: Current Trends and Future Prospects. In: *Metal Nanoparticles in Microbiology*, Ed.: Rai, M., Duran, N., Berlin Heidelberg: Springer-Verlag. 225–248.

- SARATI S, GUIZO G, SPINELLI R, CACCIA S (1991). Determination of piribedil and its basic metabolites in plasma by high performance liquid chromatography. *J Chromatogr B*, **563**: 323–332.
- SCHIRMER RE (2000). Modern Methods of Pharmaceutical Analysis, Volume II. 2nd Ed. Boca Raton, FL: CRC Press.
- SELINGER KA (1996). Biological Samples. In: *Pharmaceutical and Biomedical Analysis: Development and Validation of Analytical Methods*. Ed.: Riley, C. M., Rosanske, T. W., Oxford: Elsevier. 249–292.
- SINGH SB, DEVI KN, SOIBAM I, SARMA HN (2013). Synthesis and Photoluminescence Studies of Ni Substituted ZnO Nanoparticles. In: *Advanced Nanomaterials and Nanotechnology*, Ed.: Giri, P. K., Goswami, D. K., Perumal, A., Berlin Heidelberg: Springer-Verlag. 133–138.
- SIVANESAN A, JOHN SA (2009). Gold nanoparticles modified electrodes for biosensors. In: *Nanostructured Materials for Electrochemical Biosensors*, Ed.: Yogeswaran, U., Kumar, S., Chen, S., New York, NY: Nova Science Publishers. 97–128.
- SIVASANKAR B (2008). Engineering Chemistry. New Delhi: Tata McGraw-Hill.
- SKOOG DA, WEST DM, HOLLER FJ, CROUCH SR (2004). Fundamentals of Analytical Chemistry. 8th Ed. Belmont, CA: Brooks-Cole – Thomson Learning.
- SKOOG DA, WEST DM, HOLLER FJ (1996). Analitik Kimya Temelleri 1, 7. Baskıdan çeviri. Ankara.
- SKOOG D, WEST D (1980). Fundamentals of Analytical Chemistry. 2nd Ed. Philadelphia, PA: Saunders College.
- SREEKANTH N, RAO CHB, MUKKANTI K (2009). RP-HPLC method development and validation of ropinirole hydrochloride in bulk and pharmaceutical dosage forms. *Int J Pharm Pharm Sci*, **1**: 186-192.
- SRINUBABU G, JAGANBABU K, SUDHARANI B, VENUGOPAL K, GIRIZASANKAR G, RAO JVLNS (2006). Development and validation for the determination of an experimental design. *Chromatographia*, **64**: 95–100.
- STANDAERT DG (2002). Neurochemical Changes in Parkinson's Disease. In: *Parkinson's Disease*, Ed.: Ronken, E., van Scharrenburg, G. J. M., Amsterdam: IOS Press. 17–28.
- STOJEK Z (2010). Experimental Setup. In: *Electroanalytical Methods: Guide to Experiments and Applications*, Ed.: Scholz, F., 2nd Ed. Heidelberg: Springer. 331–335.
- STOJEK Z (2010a). Pulse Voltammetry. In: *Electroanalytical Methods: Guide to Experiments and Applications*, Ed.: Scholz, F., 2nd Ed. Heidelberg: Springer. 99–110.

- SUAREZ-MARTINEZ I, GROBER N, EWELS CP (2012). Encyclopedia of Carbon Nanoforms. In: *Advances in Carbon Nanomaterials: Science and Applications*, Ed.: Tagmatarchis N., Singapore: Pan Stanford Publishing. 1–66.
- SUN G, NICKLAUS M, KERTESZ M (2004). Single-Walled Carbon Nanotubes: Geometries, Electronic Properties, and Actuation. In: *Dekker Encyclopedia of Nanoscience and Nanotechnology*, Ed.: Schwarz, J. A., Contescu, C. I., Putyera, K., Volume 5. Boca Raton, FL: CRC Press. 3605–3615.
- SUSHEEL JV, MALATHI S, RAVI TK (2007). Analysis of ropinirole in tablet dosage form. *Indian J Pharm Sci*, **69**: 586–589.
- SUSKI V, STACY M (2013). Dopamine Agonists. In: *Handbook of Parkinson's Disease*, Ed.: Pahwa, R., Lyons, K. E., Volume 5. Boca Raton, FL: CRC Press. 414–429.
- ŠVANCARA I, KALCHER K, WALCARIUS A, VYTRÁS K (2012). Electroanalysis with Carbon Paste Electrodes. Boca Raton, FL: CRC Press.
- SWAIN GM (2007). Solid Electrode Materials: Pretreatment and Activation. In: *Handbook of Electrochemistry*, Ed.: Zoski, C. G., Amsterdam: Elsevier. 111–154.
- SWARTZ ME, KRULL I (2012). Handbook of Analytical Validation. Boca Raton, FL: CRC Press.
- TAN EK, REICHMANN H (2010). Causes of Parkinson's Disease: Genetics, Environment and Pathogenesis. In: *Parkinson's Disease*, Ed.: Schapira, A. H. V., Oxford: Oxford University Press.
- THANGABALAN B, VAMSI KRISHNA M, RAVITEJA NVR, HAJERA BEGUM SK, MANOHAR BABU S, VIJAYARAJ KUMAR P (2011). Spectrophotometric methods for the determination of pramipexole dihydrochloride in pure and in pharmaceutical formulations. *Int J Pharm Pharm Sci*, **3 (SUPPL 3)**: 84–85.
- THOMAS FG, HENZE G (2001). Introduction to Voltammetric Analysis: Theory and Practice. Colingwood: CSIRO Publishing.
- TIWARI PM, BAWAGE SS, SINGH SR (2015). Gold Nanoparticles and their Applications in Photomedicine Diagnosis and Therapy. In: *Applications of Nanoscience in Photomedicine*, Ed.: Hamblin, M. R., Avci, P., Cambridge: Woodhead Publishing. 249–266.
- TOMPSON DJ, VEARER D (2007). Steady-state pharmacokinetic properties of a 24-hour prolonged-release formulation of ropinirole: Results of two randomized studies in patients with Parkinson's disease, *Clin Therapeut*, **29**: 2654–2666.
- USLU B, ÖZKAN SA (2003). Electroanalytical characteristics of piribedil and its differential pulse and square wave voltammetric determination in pharmaceuticals and human serum. *J Pharm Biomed Anal*, **31**: 481–489.

- USLU B, OZKAN SA (2007). Solid Electrodes in Electroanalytical Chemistry: Present Applications and Prospects for High Throughput Screening of Drug Compounds. *Comb Chem High T Scr*, **10**: 495–513.
- VEMIC A, RAKIC T, MALENOVIC A, MEDENICA M (2015). Chaotropic salts in liquid chromatographic method development for the determination of pramipexole and its impurities following quality-by-design principles. *J Pharm Biomed Anal*, **102**: 314–320.
- VENKATA RAJESH N, DEEPARAMANI, DURRAIVEL (2013). RP-HPLC method for the determination pramipexole dihydrochloride in tablet dosage forms. *Int J Pharm Clin Res*, **5**: 17–22.
- VON WANDRUSZKA, R. (1992). Preconcentration by Electrochemical Means. In: *Preconcentration Techniques for Trace Elements*, Ed.: Alfassi, Z. B., Wai, C. M., Boca Raton, FL: CRC Press. 133–180.
- VU DL, ERTEK B, CERVENKA L, DİLGİN Y (2013/2014). Determination of insulin using a pretreated pencil graphite electrode. *Sensing in Electroanalysis*, **8**: 305–313.
- WALSH J (1993). Jaroslav Heyrovský, 1890-1967. In: *Nobel Laureates in Chemistry, 1901–1992*, Ed.: Laylin, J. K., Philadelphia, PA: Chemical Heritage Foundation. 412–418.
- WANG J, DEWALD HD (1983). Determination of Trace Elements in Pharmaceutical Tablets Using Anodic Stripping Voltammetry. *Anal Lett PT B*, **16**: 925–939.
- WANG J (1988). *Electroanalytical Techniques in Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. New York, NY: VCH Publishers.
- WANG J (2006). *Analytical Electrochemistry*. 3rd Ed. Hoboken, NJ: John Wiley and Sons.
- WANG J, SUN L, WU Y, LI M, JIANG K, FAN S (2015). Nanocarbon/Metal Oxide Hybrids for Lithium Ion Batteries. In: *Nanocarbons for Advanced Energy Storage*, Ed.: Feng, X., Singapore: Wiley WCH. 87–118.
- WEI D, WU C, HE P, DOUG K, STECHER S, YANG L (2014). Chiral liquid chromatography-tandem mass spectrometry assay to determine that dextramipexole is not converted to pramipexole in vivo after administered in humans. *J Chromatogr B*, **971**: 133–140.
- WEINER WJ, SHULMAN MD, LANG AE (2013). *Parkinson's Disease: A Complete Guide for Patients and Families*. 4th Ed. Baltimore, MD: The Johns Hopkins University Press.
- WENDT H, KREYSA G (1999). *Electrochemical Engineering: Science and Technology in Chemical and Other Industries*. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag.

- WILLETS P, WOOD R, (2000). A Critique on Available In-House Method Validation Documentation. In: *Principles and Practices of Method Validation*. Ed.: Fajgelj, A., Ambrus, A., Cambridge: Royal Society of Chemistry. 253–296.
- WU K, SUN Y, HU S (2003). Development of an amperometric indole-3-acetic acid sensor based on carbon nanotubes film coated glassy carbon electrode. *Sensor Actuat B-Chem*, **96**: 658–662.
- WU QG, BATLEY GE (1995). Determination of Sub-Nanomolar Concentrations of Lead in Sea-Water by Adsorptive Stripping Voltammetry with Xylenol Orange. *Anal Chim Acta*, **309**: 95–101.
- WYNBRANDT J, LUDMAN MD (2008). *The Encyclopedia of Genetic Disorders and Birth Defects*. 3rd Ed. New York, NY: Facts on File, Inc.
- YADAV M, RAO R, KURANI H, RATHOD J, PATEL R, SINGHAL P, SHRIVASTAV PS (2010). Validated ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry method for the determination of pramipexole in human plasma. *J Chromatogr Sci*, **48**: 811–818.
- YARDIMCI C, SÜSLÜ I, ÖZALTIN N (2004). Determination of piribedil in pharmaceutical formulations by micellar electrokinetic capillary chromatography. *Anal Bioanal Chem*, **379**: 308–311.
- YASUDA K, ABE H, KOGANEMARU G, IKEDA T, ARIMORI K, ISHIDA Y (2015). Pramipexole reduces parkinsonian tremor induced by pilocarpine infusion in the rat striatum. *Pharmacol Biochem Behavior*, **131**: 1–5.
- ZHANG J, LIU B, ZHENG Y, CHU T, YANG Z (2015). Pramipexole for Chinese people with primary restless legs syndrome: a 12-week multicenter, randomized, double-blind study. *Sleep Med*, **16**: 181–185.
- ZUTSHI K (2006). *Introduction to Polarography and Allied Techniques*. New Delhi: New Age International Publishers.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı: Burçin

Soyadı: Bozal Palabıyık

Doğum yeri ve tarihi: Samsun, 19.11.1984

Uyruğu: TC

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefonu: Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Analitik Kimya Anabilim Dalı, 06100, Tandoğan-Ankara
0312 2033181

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden-eskiye doğru)

Öğrenim Dönemi	Derece	Öğrenim Birimi	Öğrenim Alanı	Ünvan
2007-2009	Yüksek Lisans	Ankara Üniversitesi	Analitik Kimya	Uzman Eczacı
2003-2007	Lisans	Ankara Üniversitesi	Eczacılık	Eczacı
1998-2002	Lise	Samsun Anadolu Lisesi	-	

Yabancı dili: İngilizce

III- Bilimsel İlgi Alanları

SCI ve SCI - Expanded indekslerde yer alan dergilerde yapılan yayınlar

1) Burçin Bozal, Burcu Doğan-Topal, Bengi Uslu, Sibel A. Özkan, Hassan Y. Aboul-Enein, Quantitative analysis of irbesartan in pharmaceuticals and human biological fluids by voltammetry, 2009, Analytical Letters, 42 (14), 2322-2338.

2) Burcu Dogan-Topal, Burcin Bozal, B. Tolga Demircigil, Bengi Uslu, Sibel A. Ozkan, Electroanalytical studies and simultaneous determination of amlodipine besylate and atorvastatine calcium in binary mixtures using first derivative of the ratio-voltammetric methods, 2009, Electroanalysis, 21 (22), 2427-2439.

3) Burcin Bozal, Bengi Uslu, Applications of carbon based electrodes for voltammetric determination of lornoxicam in pharmaceutical dosage form and human serum, 2010, Combinatorial Chemistry and High Throughput Screening, 13 (7), 599-609.

4) Burçin Bozal, Burcu Dogan-Topal, Bengi Uslu, Sibel A. Ozkan, Hassan Y. Aboul-Enein, Electrochemical study of the interaction between the antibacterial drug gemifloxacin and dsDNA using pencil graphite electrode, 2012, *Current Analytical Chemistry*, 8 (4), 528-534.

5) Burcin Bozal, Mehmet Gumustas, Burcu Dogan-Topal, Bengi Uslu, Sibel A. Ozkan, Fully validated simultaneous determination of bisoprolol fumarate and hydrochlorothiazide in their dosage forms using different voltammetric, chromatographic, and spectrophotometric analytical methods, 2013, *Journal of AOAC International*, 96 (1), 42-51.

6) Burcu Dogan-Topal, Burcin Bozal-Palabiyik, Bengi Uslu, Sibel A. Ozkan, Multi-walled carbon nanotube modified glassy carbon electrode as a voltammetric nanosensor for the sensitive determination of anti-viral drug valganciclovir in pharmaceuticals, 2013, *Sensors and Actuators B: Chemicals*, 177, 841-847.

7) Nurgul Karadas, Burcin Bozal-Palabiyik, Bengi Uslu, Sibel A. Ozkan, Functionalized carbon nanotubes-with silver nanoparticles to fabricate a sensor for the determination of zolmitriptan in its dosage forms and biological samples, 2013, *Sensors & Actuators B: Chemical*, 186, 486-494.

8) Burcin Bozal-Palabiyik, Burcu Dogan-Topal, Bengi Uslu, Alp Can, Sibel A. Ozkan, Sensitive voltammetric assay of etoposide using modified glassy carbon electrode with a dispersion of multi-walled carbon nanotube, 2013, *Journal of Solid State Electrochemistry*, 17, 2815-2822.

9) Burcin Bozal-Palabiyik, Sevinc Kurbanoglu, Mehmet Gumustas, Bengi Uslu, Sibel A. Ozkan, Electrochemical approach for the sensitive determination of anticancer drug epirubicin in pharmaceuticals in the presence of anionic surfactant, 2013, *Revue Roumanie de Chimie*, 58 (7-8), 647-658.

10) Burcu Dogan-Topal, Burcin Bozal-Palabiyik, Sibel A. Ozkan, Bengi Uslu, Investigation of anticancer drug lapatinib and its interaction with dsDNA by electrochemical and spectroscopic techniques, 2014, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 194, 185-194.

11) Sevinc Kurbanoglu, Burcin Bozal-Palabiyik, Mehmet Gumustas, S. Kamaci, Bengi Uslu, Sibel A. Ozkan, Development and validation of a stability-indicating RP-LC method for the determination of anticancer drug epirubicin in

pharmaceuticals, 2014, Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies, 37, 1583-1596.

12) Burcu Dogan-Topal, Burcin Bozal-Palabiyik, Sibel A. Ozkan, Bengi Uslu, Electrochemical oxidation mechanism of anticancer drug nilotinib, 2015, Revue Roumanie de Chimie, 60 (5-6), 467-475.

13) Cansu Yakar, Burcu Dogan-Topal, Burcin Bozal-Palabiyik, Sibel A. Ozkan, Bengi Uslu, Recent analytical applications on antihypertensive drugs, 2015, Revue Roumanie de Chimie, 60 (5-6), 427-445.

14) Sevinc Kurbanoglu, Burcin Bozal-Palabiyik, Mehmet Gumustas, Bengi Uslu, Sibel A. Ozkan, Investigation of voltammetric behavior and electroanalytical determination of anticancer drug epirubicin via glassy carbon electrode using differential pulse and square wave voltammetry techniques, 2015, Revue Roumanie de Chimie, 60 (5-6), 491-499.

15) Burcin Bozal-Palabiyik, Bengi Uslu, A novel electroanalytical nanosensor based on MWCNT/Fe₂O₃ nanoparticles for the determination of antiparkinson drug ropinirole, 2015, Ionics, DOI 10.1007/s11581-015-1525-9.

16) Mariola Brycht, Slawomira Skrzypek, Nurgul Karadas-Bakirhan, Sylwia Smarzewska, Burcin Bozal-Palabiyik, Sibel A. Ozkan, Bengi Uslu, Voltammetric behavior and determination of antidepressant drug paroxetine at carbon based electrodes, 2015, Ionics, 21, 2345-2354.

**SCI ve SCI - Expanded indeksler dışındaki diğer uluslararası indekslerde
yer alan dergilerde yapılan yayınlar**

1) Bengi Uslu, Burcin Bozal, Mehmet Emin Kuscü, Anodic voltammetry of ciprofloxacin and its analytical applications, 2010, The Open Chemical and Biomedical Methods Journal, 3, 108-114.

2) Burçin Bozal, Bengi Uslu, Sibel A. Özkan, A review of electroanalytical techniques for determination of anti-HIV drugs, 2011, International Journal of Electrochemistry, Article ID: 343947.

3) Serkan Altunsoy, Burcin Bozal Palabıyık, Bengi Uslu, Validation of liquid chromatographic method for simultaneous determination of quinapril and hydrochlorothiazide in pharmaceutical dosage forms, 2013, Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences, 10 (2), 255-262.

Uluslararası kongre, sempozyum, çalıştay ve panel gibi bilimsel toplantılara ait bildiri kitaplarında yer alan yayınlar

1) B. Bozal, B. Uslu, Voltammetric determination of lornoxicam in pharmaceuticals and human serum using a boron-doped diamond electrode, 9th International Symposium on Pharmaceutical Sciences (9th ISOPS), Ankara, Turkey, June 23-26, 2009, P-46.

2) Mehmet Gumustas, Burcin Bozal, Burcu Dogan-Topal, Sibel A. Ozkan, Bengi Uslu, Optimization of LC methods for the simultaneous determination of bisoprolol and hydrochlorothiazide in their pharmaceutical dosage forms, 28th International Symposium on Chromatography (ISC 2010), 12-16 September 2010, Valencia, Spain, P03-020.

3) Bengi Uslu, Burcin Bozal, Mehmet Gumustas, Burcu Dogan-Topal, Sibel A. Ozkan, Analytical applications of voltammetric methods for the simultaneous determination of bisoprolol fumarate and hydrochlorothiazide in their dosage forms, The 9th Spring Meeting of the International Society of Electrochemistry (ISE 2011), 8-11 May 2011, Turku, Finland, P-114.

4) Sevinc Tuncagil, Mehmet Gumustas, Burcin Bozal, Bengi Uslu, Sibel A. Ozkan, Electrochemical behavior of epirubicin at boron-doped diamond electrode and its determination in the presence of surfactants, 9th International Electrochemistry Meeting in Turkey, 25-29 September 2011, Çeşme, İzmir, MON-PP44.

5) Sevinc Tuncagil, Mehmet Gumustas, Burcin Bozal, Bengi Uslu, Sibel A. Ozkan, Understanding electrochemical mechanism of epirubicin on glassy carbon electrode via model pharmaceuticals, 9th International Electrochemistry Meeting in Turkey, 25-29 September 2011, Çeşme, İzmir, TUE-PP72.

6) B. Bozal-Palabiyik, B. Dogan-Topal, B. Uslu, S.A. Ozkan, Voltammetric determination of the anticancer drug etoposide using carbon nanotube modified glassy carbon electrode, 14th International Conference on Electroanalysis (ESEAC 2012), June 3-7, 2012, Portoroz, Slovenia, P2-7.

7) Sevinc Tuncagil, Mehmet Gumustas, Burcin Bozal-Palabiyik, Bengi Uslu, Sibel A. Özkan, Determination of anticancer drug epirubicine in pharmaceutical preparations via glassy carbon electrode, 14th International Conference on Electroanalysis (ESEAC 2012), June 3-7, 2012, Portoroz, Slovenia, P2-9.

8) Burcin Bozal-Palabiyik, Burcu Dogan-Topal, Bengi Uslu, Sibel A. Özkan, H.Y. Aboul-Enein, Electrochemical study of the interaction of antibacterial drug gemifloxacin with dsDNA on pencil graphite electrode, 10th International Symposium on Pharmaceutical Sciences (10th ISOPS), Ankara, Turkey, June 26-29, 2012, P-151.

9) Burçin Bozal-Palabiyik, Bengi Uslu, Voltammetric determination of ropinirol in tablet dosage forms, I. Uluslararası Katılımlı Elektrokimya Çalıştayı, 23-28 Haziran 2013, Muğla, E8.

10) Burcu Dogan-Topal, Burcin Bozal, B. Tolga Demircigil, Bengi Uslu, Sibel A. Ozkan, Simultaneous determination of amlodipine and atorvastatine from pharmaceutical dosage forms by voltammetric methods, I. Uluslararası Katılımlı Elektrokimya Çalıştayı, 23-28 Haziran 2013, Muğla, E14.

11) Burcu Dogan-Topal, Burcin Bozal-Palabiyik, Sibel A. Ozkan, Bengi Uslu, Electrochemical and spectroscopic studies of the interaction between anticancer drug lapatinib and calf thymus DNA, XVII Euroanalysis, 25-29 August 2013, Warsaw, Abstract ID 0138.

12) Nurgul Karadas, Burcin Bozal Palabiyik, Bengi Uslu, Sibel A. Ozkan, COOH-functionalized carbon nanotubes with silver nanoparticles to fabricate a sensor for the determination of zolmitriptan, XVII Euroanalysis, 25-29 August 2013, Warsaw, Abstract ID 0282.

13) Burcin Bozal-Palabiyik, Burcu Dogan-Topal, Sibel A. Ozkan, Bengi Uslu, Voltammetric investigation of lapatinib at glassy carbon electrode, 6th Black Sea Basin Conference on Analytical Chemistry (6BBCAC), 10-14 September 2013, Trabzon/Turkey, P-88.

14) Bengi Uslu, Burcu Dogan-Topal, Burcin Bozal-Palabiyik, Sibel A. Ozkan, Sensitive determination of antiviral drug valganciclovir based on multi-walled carbon nanotube modified glassy carbon electrode in pharmaceutical dosage forms, 6th Black Sea Basin Conference on Analytical Chemistry (6BBCAC), 10-14 September 2013, Trabzon/Turkey, P-89.

15) Burcin Bozal-Palabiyik, Bengi Uslu, Voltammetric determination of entacapone from pharmaceutical dosage forms, 26th International Symposium on Pharmaceutical and Biomedical Analysis (PBA 2015), July 5-8, 2015, Tbilisi, Georgia, PP3.

Ulusal kongre, sempozyum, çalıştay ve panel gibi bilimsel toplantılara ait bildiri kitaplarında yer alan yayınlar

1) Burçin Bozal, Burcu Doğan, Bengi Uslu, Sibel A. Özkan, İlaçlardan ve kan serumundan irbesartan'ın elektrokimyasal yöntemlerle tayini, IV. Ulusal Analitik Kimya Kongresi, Elazığ, 25-27 Haziran 2008, P-9.

2) Burçin Bozal Palabıyık, Burcu Doğan Topal, Bengi Uslu, Sibel A. Özkan, Etopozit'in farmasötik dozaj şekillerinden karbon nanotüp ile modifiye edilmiş elektrot kullanarak tayini, 6. Ulusal Analitik Kimya Kongresi, 03-07 Eylül 2012, Hatay, Sözlü sunum 14.

IV- Bilimsel Etkinlikleri

Aldığı Burslar: TÜBİTAK 2211 Yurt içi Doktora Bursu

Projeleri

- 1) “Yeni Nesil Nanosensör Tasarımı ve Antiparkinson İlaç Analizlerinde Kullanımı” başlıklı Ankara Üniversitesi BAP Lisansüstü (Doktora) Tez Projesi, 13L3336001, Mart 2013-Haziran 2015, Araştırmacı.
- 2) “Paroksetin'in Elektrokimyasal İncelenmesi” başlıklı Ankara Üniversitesi BAP Hızlandırılmış Destek Projesi, 15H0237002, Mart 2015-Eylül 2015, Araştırmacı.