TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BAZI ANTİNEOPLASTİK İLAÇLARIN TAYİNİNE YÖNELİK ELEKTROKİMYASAL SENSÖRLERİN GELİŞTİRİLMESİ

Merve Hatun YILDIR

ANALİTİK KİMYA ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Nevin ERK

ANKARA
2025

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BAZI ANTİNEOPLASTİK İLAÇLARIN TAYİNİNE YÖNELİK ELEKTROKİMYASAL SENSÖRLERİN GELİŞTİRİLMESİ

Merve Hatun YILDIR

ANALİTİK KİMYA ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Nevin ERK

Bu araştırma Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Müdürlüğü'nün TDK-2023-3039 proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA
2025

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum "Bazı Antineoplastik İlaçların Tayinine Yönelik Elektrokimyasal Sensörlerin Geliştirilmesi" başlıklı tez; bilimsel ve ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi 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: Merve Hatun YILDIR
Tarih: 30.10.2025
İmza:

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Analitik Kimya Anabilim Dalında
Merve Hatun YILDIR tarafından hazırlanan
"Bazı Antineoplastik İlaçların Tayinine Yönelik Elektrokimyasal Sensörlerin Geliştirilmesi"
adlı tez çalışması, aşağıdaki jüri tarafından
DOKTORA TEZİ olarak OY BİRLİĞİ / OY ÇOKLUĞU ile kabul / ret edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:

…….
……Üniversitesi
Jüri Başkanı

…….
…… Üniversitesi
Üye

…….
…… Üniversitesi
Üye

…….
…… Üniversitesi
Üye

…….
…… Üniversitesi
Üye

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

İmza
Prof. Dr. Fügen AKTAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ÖZET

Bazı Antineoplastik İlaçların Tayinine Yönelik Elektrokimyasal Sensörlerin Geliştirilmesi

Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) tarafından ruhsatlandırılan ilk pan-fibroblast büyüme faktörü reseptörü (FGFR) kinaz inhibitörü olan Erdatifinib ve yine FDA tarafından belirli yumurtalık kanserlerinin tedavisi için ruhsatlandırılan bir poli(ADP-riboz)polimeraz (PARP) inhibitörü olan Niraparib'in miktarlarını doğru bir şekilde ölçebilen ilk elektrokimyasal sensörler oluşturulmuştur.

Her bir ilaç etken maddesi için ayrı ayrı tasarlanan modifiye CKE'ler kullanılarak, Niraparib (NRP) ve Erdafitinib'in (ERD) elektrooksidasyonu diferansiyel puls voltametri (DPV), dönüşümlü voltametri (DV) ve elektrokimyasal impedans spektroskopisi (EIS) teknikleri kullanılarak sistematik olarak araştırılmıştır. Niraparib analizi için Rutenyum (IV) oksit (RuO_2) ve bizmut (III) oksitten (Bi_2O_3) oluşan bimetal oksit kompozit kullanılmıştır. Erdafitinib analizi için N-katkılı poröz karbon tabakalar ile modifiye edilmiş camsı karbon elektrot kullanılmıştır. NRP için 0,01-9,39 μM, ERD için 0,01-7,38 μM doğrusal aralık belirlenmiştir.

Geliştirilen sensör ayrıca seçicilik, tekrarlanabilirlik ve tekrar üretilebilirlik açısından da incelenmiştir. Daha sonra, üretilen elektrot biyolojik numunelerde ve farmasötik dozaj formlarında Niraparib ve Erdafitinib'in miktar tayini için etkin bir şekilde kullanılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Diferansiyel puls voltametri, Elektrokimyasal sensör, Erdafitinib, Niraparib.

SUMMARY

Development of Electrochemical Sensors for the Determination of Some Antineoplastic Drugs

The first electrochemical sensors capable of accurately quantifying Erdatifinib, the first pan-fibroblast growth factor receptor (FGFR) kinase inhibitor licensed by the FDA, and Niraparib, a poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) inhibitor also licensed by the FDA for the treatment of certain ovarian cancers, have been created.

Electrooxidation of NRP and ERD was systematically investigated using DPV, CV and EIS techniques using modified GCEs designed separately for each drug active in gredient. Bimetal oxide composite consisting of ruthenium (IV) oxide (RuO_2) and bismuth (III) oxide (Bi_2O_3) was used for niraparib analysis. A glassy carbon electrode modified with N-doped porous carbon layers was used for erdafitinib analysis. A linear range of 0.01-9.39 μM for NRP and 0.01-7.38 μM for ERD was determined.

The developed sensor was also investigated for selectivity, repeatability and reproducibility. Subsequently, the fabricated electrode was effectively used for the quantification of Niraparib and Erdafitinib in biological samples and pharmaceutical dosage forms.

Keywords: Differential pulse voltammetry, Electrochemical sensor, Erdafitinib, Niraparib.

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan ii
Kabul ve Onay iii
Özet iv
Summary v
İçindekiler vi
Önsöz ix
Simgeler ve Kısaltmalar xi
Şekiller xiii
Çizelgeler xvi

1. GİRİŞ 1
1.1. Kanser 1
1.1.1. Kanser Teriminin Tarihsel Kökeni 2
1.1.2. Kanser Hastalığı ve Tedavisi 2
1.2. Tez Çalışması Kapsamında Kullanılan Antineoplastik İlaçlar 3
1.2.1. Niraparib 3
1.2.1.1. Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri 4
1.2.1.2. Farmakodinamik Özellikleri 4
1.2.2. Erdafitinib 5
1.2.2.1. Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri 6
1.2.2.2. Farmakodinamik Özellikleri 6
1.3. Tez Kapsamında Kullanılan Antineoplastik Maddelere Ait Literatür Çalışmaları 8
1.3.1. Niraparib Hakkında Yapılan Çalışmalar 8
1.3.2. Erdafitinib Hakkında Yapılan Çalışmalar 9
1.4. Sensörler 11
1.4.1. Mekanik Sensörler 12
1.4.2. Optik Sensörler 12
1.4.3. Elektrokimyasal Sensörler 12
1.4.4. Biyosensörler 13
1.5. Elektrokimya 13
1.5.1. Elektrokimyanın Tarihi Gelişimi 13
1.5.2. Elektrokimyasal Yöntemlerin Tarihsel Gelişimi 16
1.5.3. Elektroanalitik Yöntemlerin Sınıflandırılması 18
1.5.4. Elektrokimyasal Hücreler 19
1.5.4.1. Çalışma Elektrodu 19
1.5.4.2. Karşıt Elektrot 20
1.5.4.3. Referans Elektrot 20
1.5.5. Çalışma Elektrodu Modifikasyonu 20
1.6. Validasyon 23
1.6.1. Analitik Validasyon Parametreleri 24

2. GEREÇ VE YÖNTEM 26
2.1. Cihazlar, Gereçler ve Elektrotlar 26
2.2. Kimyasallar 27
2.3. İlaç Etken Maddeleri 27
2.4. Elektrokimyasal Analizlerde Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması 28
2.4.1. Etken Maddelerin Standart Stok Çözeltilerinin Hazırlanması 28
2.4.2. Tampon Çözeltilerinin Hazırlanması 28
2.4.3. $K_3[Fe(CN)_6]$ Çözeltilerinin Hazırlanması 29

2.4.4. Girişim Maddelerinin Hazırlanması 29
2.4.5. Kapsülve Tablet Numunelerinin Hazırlanması 29
2.4.6. İdrar Numunelerinin Hazırlanması 30
2.5. Çalışma Elektrotlarının Temizlenmesi ve Parlatılması 30
2.6. Modifiye Çalışma Elektrotlarının Hazırlanması 30
2.6.1. RuO_2-Bi_2O_3/CKE'nin Hazırlanması 30
2.6.2. NPCS/CKE'nin Hazırlanması 31
2.6.2.1. ZIF-12 Sentezi 31
2.6.2.2. N-Katkılı Poröz Karbon Tabaka'nın Hazırlanması 31
2.6.2.3. Modifiye CKE Elektrodun Hazırlanması 31
2.7. Deneysel Çalışmalarda Kullanılan Elektrokimyasal Yöntemler 31
2.7.1. Diferansiyel Puls Voltametrisi 32
2.7.2. Dönüşümlü Voltametri 32
2.7.3. Elektrokimyasal İmpedans Spektroskopisi 32

3. BULGULAR 33
3.1. Niraparib'e Ait Bulgular 33
3.1.1. Optimizasyon 33
3.1.1.1. Tampon Çözeltisinin Belirlenmesi 33
3.1.1.2. Tampon pH'nın Belirlenmesi 34
3.1.1.3. Kaplama Materyalinin Konsantrasyonunun Belirlenmesi 34
3.1.1.4. Kaplama Materyalinin Miktarının Belirlenmesi 35
3.1.2. RuO_2-Bi_2O_3/CKE'nin Elektrokimyasal Karakterizasyonu 36
3.1.2.1. CKE ve RuO_2-Bi_2O_3/CKE'nin Elektroaktif Yüzey Alanlarının Hesaplanması 37
3.1.2.2. CKE ve RuO_2-Bi_2O_3/CKE Üzerinde Tarama Hızı Çalışması 39
3.1.3. CKE ve RuO_2-Bi_2O_3/CKE üzerinde Niraparib'in Elektrokimyasal Yanıtı 40
3.1.4. Niraparib'e Ait Elektrokimyasal Yanıtın Konsantrasyona Bağlı Değişimi 41
3.1.5. Tekrarlanabilirlik 42
3.1.6. Tekrar Üretilebilirlik 43
3.1.7. Girişim Çalışmaları 44
3.1.8. Geliştirilen Sensörün İdrar Numunelerine ve Farmasötik Dozaj Formlarına Uygulanması ve Geri Kazanımları 44
3.2. Erdafitinib'e Ait Bulgular 46
3.2.1. NPCS/CKE'nin Kimyasal Karakterizasyonu 46
3.2.1.1. NPCS Materyalinin Sentezi ve Karakterizasyonu 46
3.2.2. Optimizasyon 53
3.2.2.1. Tampon Çözeltisinin Belirlenmesi 53
3.2.2.2. Kaplama Materyalinin Konsantrasyonunun Belirlenmesi 54
3.2.2.3. Kaplama Materyalinin Miktarının Belirlenmesi 55
3.2.2.4. Tampon pH'sının Belirlenmesi ve pH Çalışması 56
3.2.3. NPCS/CKE'nin Elektrokimyasal Karakterizasyonu 57
3.2.3.1. CKE ve NPCS/CKE'nin Elektroaktif Yüzey Alanlarının Hesaplanması 59
3.2.3.2. CKE ve NPCS/CKE Üzerinde Tarama Hızı Çalışması 61
3.2.4. CKE ve NPCS/CKE üzerinde Niraparib'in Elektrokimyasal Yanıtı 63
3.2.5. Erdafitinib'e Ait Elektrokimyasal Yanıtın Konsantrasyona Bağlı Değişimi 64
3.2.6. Tekrarlanabilirlik 65
3.2.7. Tekrar Üretilebilirlik 66
3.2.8. Girişim Çalışmaları 67
3.2.9. Geliştirilen Sensörün İdrar Numunelerine ve Farmasötik Dozaj Formlarına Uygulanması ve Geri Kazanımları 68

4. TARTIŞMA 71
5. SONUÇ VE ÖNERİLER 74
KAYNAKLAR 75
ÖZGEÇMİŞ 86

ÖNSÖZ

Kanser vakalarında gözlemlenen küresel artış, yeni nesil terapötik yaklaşımların ve bu yaklaşımların etkinliğini ölçebilecek güvenilir analiz yöntemlerinin geliştirilmesini zaruri kılmıştır. Bu bağlamda yürütülen bu çalışmada, FDA tarafından klinik kullanımı onaylanmış olan poli(ADP-riboz) polimeraz (PARP) inhibitörü Niraparib ile pan-fibroblast büyüme faktörü reseptörü (FGFR) kinaz inhibitörü Erdafitinib'in tayinine yönelik elektrokimyasal sensörlerin geliştirilmesi amaçlanmıştır. Geliştirilen bu sensörler, söz konusu antineoplastik ajanların doğru ve güvenilir bir şekilde ölçülmesini sağlayarak, farmasötik analiz ve klinik uygulamalara katkı sağlamayı hedeflemektedir. Bu tez çalışması "Bazı Antineoplastik İlaçların Tayinine Yönelik Elektrokimyasal Sensörlerin Geliştirilmesi" konulu TDK-2023-3039 numaralı proje ile Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) tarafından desteklenmiştir.

Doktora eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca bana her aşamada yol gösteren, bilimsel gelişimime katkı sağlayan, değerli bilgi ve deneyimlerini zaman mefhumu gözetmeksizin benimle paylaşan çok kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Nevin Erk'e, benden hiçbir zaman desteğini ve ilgisini esirgemediği, çalışkanlığı ve bilimsel bakış açısıyla bana ilham kaynağı olduğu, her durumda rehberlik ederek bana büyük bir motivasyon sağladığı için sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarıma sağladığı destek ve yardımlar ile sürecin ilerlemesine büyük katkılar sağlayan Sayın Prof. Dr. Sedat Yaşar'a teşekkürlerimi sunarım.

Tez izleme komitesi üyelerim olan Sayın Prof. Dr. Bengi Uslu ve Sayın Doç. Dr. Gizem Tırıs'a tezimle ilgili sağlamış oldukları katkılar için teşekkür ederim.

Çalışmanın çeşitli aşamalarında değerli bilgi ve katkılarıyla sürece önemli ölçüde destek veren Sayın Dr. Öğr. Üyesi Gülbin Kurtay'a teşekkür ederim.

Bilimsel yaklaşımı, titiz değerlendirmeleri, yapıcı geribildirimleri ve yönlendirici yorumlarıyla çalışmanın gelişimine anlamlı katkılar sunarak akademik niteliğine değer katan Sayın Doç. Dr. Gizem Tırıs'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez çalışmasının planlanmasından uygulama aşamasına kadar geçen her süreçte, sahip olduğu güçlü mesleki birikimi ve analiz konusundaki derin bilgisi ile kıymetli katkılar sağlayan değerli meslektaşım Ecz. Asena Ayşe Genç'e, bilimsel sürecin yanı sıra ihtiyaç duyduğum her anda yanımda olduğu, sergilediği sakin ve yapıcı tutumu, sağduyulu yaklaşımı, sabrı ve desteği ile bu yolculuğu daha anlamlı kıldığı için en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam süresince göstermiş olduğu destek ve katkılarından dolayı Wiem Bouali'ye teşekkür ederim.

Doktora eğitimim boyunca bilimsel gelişimime ve akademik yolculuğuma sağladıkları değerli katkılar, engin bilgi ve sonsuz destekleriyle beni her daim yönlendiren, Analitik Kimya Anabilim Dalı'nın kıymetli öğretim üyelerine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her anında yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, bugünlere gelmemde büyük emekler sarf eden aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Tez çalışmam süresince, her türlü fedakarlığı ve sabrı göstererek beni yalnız bırakmayan, sevgiyle her adımımı destekleyen annem Hülya Yıldır'a, eğitim öğretim hayatımın ilk gününden itibaren yanımda olup bana her zaman güven ve destek sağlayan aynı zamanda ilk öğretmenim olan babam Hamit Ayhan Yıldır'a ve yolculuğumun her anında yanımda olarak bana güç veren kıymetli kız kardeşim İrem Yaren Yıldır'a en derin teşekkürlerimi sunarım.

Doktora eğitimim süresince her koşulda bana evlerinin kapısını açıp ilk günden son ana kadar destekleyen kıymetli arkadaşlarım Tuğçe İnce Köse ve Erkan Can Köse'ye teşekkürlerimi sunarım.

Doktora eğitimim süresince göstermiş oldukları anlayış, yardım ve teşvikleri sayesinde bu yolculuğumu kolaylaştıran değerli arkadaşlarıma ve görev yaptığım hastanedeki kıymetli çalışma arkadaşlarıma içtenlikle teşekkür ederim.

Doktora deneylerimde kullandığım malzemeleri finanse etmede maddi destek sağlayan Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi Koordinatörlüğü'ne (Proje No: TDK-2023-3039) teşekkür ederim.

SİMGELER VE KISALTMALAR

%	Yüzde
°C	Santigrat derece
AA	Askorbik asit
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ADP	Adenozin difosfat
AT	Asetat tamponu
BiO_2	Bizmut (III) oksit
BR	Britton-Robinson tamponu
BRCA	BreastCancer
BSS	Bağıl standart sapma
C	Konsantrasyon
CKE	Camsı karbon elektrot
D-G	D-glikoz
dk	Dakika
DNA	Deoksirübo nükleik asit
DPV	Diferansiyel pulsvoltametri
DV	Dönüşümlü voltametri
EDS	Enerji dağılımlı x-ışını spektroskopisi
EDTA	Etilendiamintetraasetik asit
EIS	Elektrokimyasal impedans spektroskopisi
EMA	Avrupa İlaç Ajansı
Epa	Anodik pik potansiyeli
ERD	Erdafitinib
FDA	Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi
FGFR	Fibroblast büyüme faktörü reseptörü
FT	Fosfat tamponu
H_2O_2	Hidrojen peroksit
HCl	Hidroklorik asit
HR	Homolog rekombinasyon
Hz	Hertz
I	Akım
IC50	Yarı-maksimum inhibitör konsantrasyonu
ICH	Uluslararası Harmonizasyon Topluluğu
Ipa	Anodik pik akımı
KCl	Potasyum klorür
KOH	Potasyum hidroksit

KPE	Karbon pasta elektrot
L-A	L-Arginin
LC	Sıvı kromotografisi
LIB	Lityum iyon pil
L-M	L-Metiyonin
LOD	Teşhis limiti
LOQ	Tayin limiti
M.Ö.	Milattan önce
MOF	Metal organik çerçeve
MRM	çoklu reaksiyon izleme
MS	Kütle spektrometri
NPCS	N-katkılı poröz karbon tabaka
NRP	Niraparib
PARP	poli(ADP-riboz)polimeraz
PDX	Hasta kaynaklı ksenograft
PTFE	politetrafloroetilen (teflon)
R^2	korelasyon katsayısı
Rct	Yük transfer direnci
RuO_2	Rutenyum (IV) oksit
SAED	Seçili alan elektron kırınımı
SEM	Taramalı elektron mikroskopisi
TEM	Geçirimli elektron mikroskobu
UA	Ürik asit
UPSK	Ultra performanslı sıvı kromatografisi
UV	Ultraviyole
VSM	Titreşimli örnek manyetometresi
XPS	X-ışını fotoelektron spektroskopisi
XRD	X-ışını kırınım
YPSK	Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
ZIF	Zeolitic imidazolate framework
Δep	Pik potansiyelleri arasındaki fark
μ	Mikro
Ω	Ohm

ŞEKİLLER

Şekil 1.1. Niraparib'in moleküler yapısı 4

Şekil 1.2. Niraparib'in etki mekanizması 5

Şekil 1.3. Erdafitinib'in moleküler yapısı 6

Şekil 1.4. Erdafitinib'in etki mekanizması 7

Şekil 1.5. Elektronalitik yöntemlerin sınıflandırılması 18

Şekil 1.6. Üç elektrotlu bir elektrokimyasal hücrenin şematik gösterimi 19

Şekil 3.1. Destekleyici elektrolitin 10^{-4} M NRP'nin pik akımları üzerindeki etkisi 33

Şekil 3.2. Farklı pH seviyelerinin (3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0) 10^{-4} M NRP'nin pik akımları üzerindeki etkisi 34

Şekil 3.3. Fosfat tamponu (pH 5,0) içerisinde RuO_2-Bi_2O_3 kompozitinin konsantrasyonunun 10^{-4} M NRP'nin pik akımları üzerindeki etkisi 35

Şekil 3.4. Fosfat tamponu (pH 5,0) içerisinde RuO_2-Bi_2O_3 kompozitinin miktarının 10^{-4} M NRP'nin pik akımları üzerindeki etkisi 35

Şekil 3.5. 0,1 mM KCl içeren 5,0 mM $[Fe(CN)_6]^{3-/4-}$ çözeltisi ortamında yalın CKE (—a) ve RuO_2-Bi_2O_3/CKE (— b) için kaydedilen DV'ler (taramahızı: 50 mV/s) 36

Şekil 3.6. 0,1 mM KCliçeren5,0 mM $[Fe(CN)_6]^{3-/4-}$ çözeltisiortamındayalın CKE (a) veRuO_2-Bi_2O_3/CKE (b) içinkaydedilen EIS eğrileri (Frekansaralığı: 100000 den 0,1 Hz'e, genlik: 0,01 V, uygulananpotansiyel: 0,1 V) 37

Şekil 3.7. 0,1 mMKCl içeren 5,0 mM [Fe(CN)6]3−/4– çözeltisi ortamında yalın CKE için farklı tarama hızlarında (10→300 mV/s) kaydedilen DV'ler (A), Anodik pik akımının, tarama hızının karekköküne karşılık gelen değerlerin grafiği (B). 38

Şekil 3.8. 0,1 mM KCl içeren5,0 mM $[Fe(CN)_6]^{3-/4-}$ çözeltisi ortamında RuO_2-Bi_2O_3/CKE için farklı tarama hızlarında(10→300 mV/s) kaydedilen dönüşümlü voltamogramları (A), Anodik pik akımının, tarama hızının karekköküne karşılık gelen değerlerin grafiği (B). 38

Şekil 3.9. Farklı tarama hızlarında (10→275 mV/s) 0,1 M pH 5,0 FT tamponunda 10^{-4} M NRP'nin RuO_2-Bi_2O_3/CKE üzerinde kaydedilen dönüşümlü voltamogramları (A), Anodik pik akımının, tarama hızının karekköküne karşılık gelen değerlerin grafiği (B), Anodik pik akımının logaritmasının (log Ip) tarama hızının logaritmasına (log υ) karşı grafiği (C), Oksidasyon pik potansiyeli değerlerinin tarama hızının doğal logaritması değerlerine (lnv) karşı grafiği (D) 39

Şekil 3.10. NRP'nin öngörülen oksidasyon reaksiyonu (Tan vd., 2020) 40

Şekil 3.11. FT tamponunda (pH 5,0) 10^{-4} M NRP'nin yalın CKE (— a) ve RuO_2-Bi_2O_3/CKE (— b) üzerindeki DPV'leri 41

Şekil 3.12. NRP'nin 0,1 ile 9,39 µM arasında değişen konsantrasyonlarının DPV'leri (A), pik akımları ve NRP konsantrasyonlarının doğrusal korelasyonu (B) 42

Şekil 3.13. Tekrarlanabilirlik testleri için, pH 5,0 FT içinde 1,0 µM NRP'nin DPV voltamogramları 43
Şekil 3.14. Tekrar üretilebilirlik testleri için, pH 5,0 FT içinde 1,0 µM NRP'nin DPV voltamogramları 43
Şekil 3.15. Girişim yapan maddelerin varlığında RuO_2-Bi_2O_3/CKE ile 1,0 µM NRP'nin DPV voltamogramları 44
Şekil 3.16. Farmasötik dozaj formlarının pH 5,0 FT içinde farklı derişimlerde elde edilen voltamogramları 45
Şekil 3.17. İdrar numunelerinin pH 5,0 FT içinde farklı derişimlerde elde edilen voltamogramları 45
Şekil 3.18. NPCS sentezine ilişkin prosedürlerin özet sunumu 46
Şekil 3.19. NPCS materyalinin XRD spektrumları 47
Şekil 3.20. NPCS materyalinin Raman spektrumları 47
Şekil 3.21. NPCS materyalinin nitrojen adsorbsiyon izotermi 48
Şekil 3.22. NPCS materyalinin SEM görüntüsü, EDS haritalaması, EDS sonuçlarıvespektrumu 49
Şekil 3.23. NPCS materyalindeki Co_3O_4parçacıklarının TEM görüntüsü, EDS sonuçları ve spektrumu. 49
Şekil 3.24. NPCS örneğindeki Co_3O_4 parçacıklarının seçili alan elektron kırınımı (SAED) deseni ve indeksleme sonuçları 50
Şekil 3.25. NPCS örneğinin yüksek çözünürlüklü XPS spektrumları 50
Şekil 3.26. NPCS materyaline ait Co 2p çekirdek seviyesinde (A), N 1s çekirdek seviyesinde (B) ve C 1s çekirdek seviyesinde (C) elde edilen XPS spektrumları 52
Şekil 3.27. 300 K'de NPCS parçacıklarının VSM profili 53
Şekil 3.28. Destekleyici elektrolitin 10 µM ERD'nin pik akımları üzerindeki etkisi 54
Şekil 3.29. NPCS materyalinin konsantrasyonunun 10 µM ERD'nin pik akımları üzerindeki etkisi 55
Şekil 3.30. NPCS materyalinin miktarının 10 µM ERD'nin pik akımları üzerindeki etkisi 55
Şekil 3.31. NPCS/CKE üzerinde farklı pH seviyelerine (2,0, 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0, 9,0) karşı 10 µM ERD'nin DPV voltamogramları (A), pH seviyelerinin pik akımları (B) ve potansiyel (C) üzerine etkisi 57
Şekil 3.32. 0,1 mM KCl içeren 5,0 mM $[Fe(CN)_6]^{3-/4-}$ çözeltisi ortamında yalın CKE (— a) ve NPCS/CKE (—b) için kaydedilen DV'ler (taramahızı: 50 mV/s) 58
Şekil 3.33. 0,1 mM KCl içeren 5,0 mM $[Fe(CN)_6]^{3-/4-}$ çözeltisi ortamında yalın CKE (a) ve NPCS/CKE (b) için kaydedilen EIS eğrileri (Frekans aralığı: 100000 den 0,1 Hz'e, genlik: 0,01 V, uygulanan potansiyel: 0,1 V) 59
Şekil 3.34. 0,1 mM KCl içeren 5,0 mM $[Fe(CN)_6]^{3-/4-}$ çözeltisi ortamında yalın CKE için farklı tarama hızlarında (10→300 mV/s) kaydedilen DV voltamogramları ve anodik pik akımının, tarama hızının karekköküne karşılık gelen değerin grafiği 60
Şekil 3.35. 0,1 mM KCl içeren 5,0 mM $[Fe(CN)_6]^{3-/4-}$ çözeltisi ortamında NPCS/CKE için farklı tarama hızlarında (10→300 mV/s) kaydedilen DV voltamogramları ve anodik pik akımının, tarama hızının karekköküne karşılık gelen değerin grafiği 60

Şekil 3.36. Farklı tarama hızlarında(10→300 mV/s) 0,1 M pH 6,0 B-R tamponunda 10,0 µM ERD'nin NPCS/CKE üzerinde kaydedilen dönüşümlü voltamogramları (A), Anodik pik akımının, tarama hızının karekköküne karşılık gelen değerin grafiği (B), Anodik pik akımının logaritmasının (log Ip) tarama hızının logaritmasına (log υ) karşı grafiği (C), Oksidasyon pik potansiyeli değerlerinin tarama hızının doğal logaritması değerlerine (lnv) karşı grafiği (D) 62

Şekil 3.37. ERD'nin öngörülen oksidasyon reaksiyonu 63

Şekil 3.38. B-R tamponunda (pH 6,0) 10,0 µM ERD'nin kör (— a), yalın CKE (— b) ve NPCS/CKE (— c) üzerindeki DPV voltamogramları. 64

Şekil 3.39. ERD'nin 0,01 ile 7,38 µM arasında değişen konsantrasyonlarının DPV'leri (A), pik akımları ve ERD konsantrasyonlarının doğrusal korelasyonu (B) 65

Şekil 3.40. Tekrarlanabilirlik testleri için, pH 6,0 B-R tamponu içerisinde 0,1 µM ERD'nin DPV voltamogramları 66

Şekil 3.41. Tekrar üretilebilirlik testleri için, pH 6,0 B-R tamponu içerisinde 0,1 µM ERD'nin DPV voltamogramları 67

Şekil 3.42. Girişim yapan maddelerin varlığında NPCS/CKE ile 0,1 µM ERD'nin DPV voltamogramları 68

Şekil 3.43. Farmasötik dozaj formlarının pH 6,0 B-R tamponu içinde farklı derişimlerde elde edilen voltamogramları 69

Şekil 3.44. İdrar numunelerinin pH 6,0 B-R tamponu içinde farklı derişimlerde elde edilen voltamogramları 70

ÇİZELGELER

Çizelge 2.1. Deneylerde kullanılan cihazlar 26
Çizelge 2.2. Deneylerde kullanılan gereçler 26
Çizelge 2.3. Deneylerde kullanılan elektrotlar 26
Çizelge 2.4. Deneylerde kullanılan kimyasal maddeler 27
Çizelge 2.5. Analizi yapılan ilaç etken maddeleri 28
Çizelge 3.1. NRP analizi için optimize edilmiş DPV parametreleri 40
Çizelge 3.2. Kapsül ve idrar örneklerinin NRP varlığında analizi 45
Çizelge 3.3. NPCS'deki XPS analizine gore elementlerin içeriği 51
Çizelge 3.4. ERD analizi için optimize edilmiş DPV parametreleri 63
Çizelge 3.5. Tablet ve idrar örneklerinin ERD varlığında analizi 69
Çizelge 4.1. Niraparib ilaç etken maddesiyle ilgili mevcut literatür bulguları. 72
Çizelge 4.2. Erdafitinib ilaç etken maddesiyle ilgili mevcut literature bulguları 73

1. GİRİŞ

Kontrolsüz hücre çoğalması sonucu ortaya çıkan kanser, dünya genelinde ölüm oranlarının önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Günümüzde kanser vakaları ve mortalitesi de hızlı artmaktadır. Bu nedenle tedavisi büyük önem arz etmektedir.

Bulunduğu doku ve organa göre adlandırılan çeşitli kanser türlerinin tedavisinde cerrahi girişim, radyoterapi, immünoterapi ve kemoterapi yer almaktadır. Bir veya birden fazla antineoplastik ajanın kullanımı ile tümör büyümesini durduran veya yavaşlatan, kanserli hücrelerin yayılmasını kontrol eden kemoterapi, en sık uygulanan tedavi yöntemlerinden biridir. Kanser vakalarının ve mortalitesinin artmasıyla birlikte kanserin tedavisi ve kansere bağlı ölüm oranlarının azaltılması için etkili ve güvenli ilaçların geliştirilmesi için çalışmalar hız kazanmıştır. Son yıllarda birçok yeni antineoplastik ilaç geliştirilmiş ve Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) onayı almıştır (Scott vd., 2023).

1.1. Kanser

Kanser, hücrelerin kontrolsüz büyümesi ve çoğalmasıyla karakterize edilen bir hastalık grubudur. Normal hücre döngüsünde, hücrelerin bölünme, büyüme ve ölme süreçleri sıkı bir şekilde düzenlenmiştir. Ancak kanser hücrelerinde bu süreç bozulur ve hücreler programlanmış hücre ölümünden (apoptoz) kaçarak, sürekli bölünmeye başlar. Kanser, genellikle genetik mutasyonlar veya çevresel etmenlerin neden olduğu Deoksirübo nükleik asit (DNA) hasarları sonucunda ortaya çıkar. Bu mutasyonlar hücre büyümesini kontrol eden genlerde meydanagelir ve tümör baskılayıcı genlerin işlev kaybı ya da onkogenlerin aşırı aktivasyonu ile sonuçlanabilir.

Bazı kanser hücreleri genellikle kan dolaşımı veya lenf damarları yoluyla vücudun diğer bölgelerine gider ve burada büyümeye başlarlar (metastaz). Genellikle kanser hücreleri, DNA'nın hasar görmesi nedeniyle normal hücrelerden gelişir. Çoğu zaman DNA hasar gördüğünde, vücut bunu onarabilir, ancak ne yazık ki kanser hücrelerinde hasarlı DNA onarılmaz (Alhmoud vd., 2021).

1.1.1. Kanser Teriminin Tarihsel Kökeni

Kanser kelimesi, tıbbın babası olarak anılan ve antik Yunan'da ünlü bir hekim olan Hippocrates (M.Ö. 460-370) tarafından karsinoma tümörlerini tanımlamak için kullanılan Yunanca karkinos (yengeç) kelimesinden türetilmiştir. Hippocrates, tümörlerin yayılma ve dokuya tutunma şeklini yengeç kıskaçlarına benzetmiştir. Daha sonra Romalı hekim Galenos, Hippocrates'in kullandığı terimi Latinceye cancer (kanser) olarak çevirmiştir ve kanser terimi bu şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Ancak bu hastalığın keşfi daha eski çağlara dayanmaktadır. İnsan kemik kanserine dair en eski kanıtlardan bazıları eski Mısır'daki mumyalarda ve eski el yazmalarında M.Ö. 1600'e tarihlenmektedir. Dünyanın en eski kayıtlı meme kanseri vakası M.Ö. 1500'de eski Mısır'dan gelmektedir ve kanser için herhangi bir tedavi olmadığı, yalnızca palyatif tedavi uygulandığı kaydedilmiştir. Yazıtlara göre, yüzey tümörleri günümüzdekine benzer şekilde cerrahi olarak çıkarılmıştır (Sudhakar, 2009).

1.1.2. Kanser Hastalığı ve Tedavisi

Hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalması, invaziv etki göstermesi ve metastaz yapması ile bilinen kanserin, iskemik kalp hastalığından sonar dünya çapında ikinci en yaygın ölüm nedeni olduğu kabul edilmektedir ve 2060 yılına kadar kanseri geride bırakması, böylece birincil ölüm nedeni olarak yerini alması beklenmektedir (Mattiuzzive Lippi, 2019).

Bulunduğu doku veya organa gore adlandırılan 200'den fazla farklı kanser türü vardır. Bunların en sık görülenleri akciğer, meme ve prostat kanseridir (Siegel vd., 2019; Yadav ve Mohite, 2020). Yumurtalık kanseri, çeşitli maligniteler arasında kadınlarda beşinci önde gelen ölüm nedeni olarak öne çıkıyor ve cinsiyete özgü önemli bir sağlık yükü ortaya koyuyor (Kanjanapanvd., 2017). Mesane kanseri, dünya çapında en sık teşhis edilen dokuzuncu kanserdir ve kansere bağlı ölümlerde 13. sırada yer almaktadır (Peng vd., 2021).

Önümüzdeki yıllarda kanserden dolayı ölüm oranlarının artmasıyla birlikte ulusal sağlık sistemlerinin de yükünün artacağı tahmin edilmektedir (Bray vd., 2021). Tüm bu gelişmelerin de gösterdiği üzere kanserin, küresel ölçekte ve önemli bir halk sağlığı tehdidi olma niteliğini sürdürdüğü açıkça görülmektedir. Kanser vakalarının ve mortalitesinin artmasıyla birlikte kanserin tedavisi ve kansere bağlı ölüm oranlarının azaltılması için etkili

ve güvenli ilaçların geliştirilmesi için çalışmalar hız kazanmıştır. Kanser tedavisi için yeni ilaç araştırma geliştirme çalışmalarında çeşitli ana yapılar üzerinde çalışmalar sürdürülmektedir (Cui vd., 2020).

Kanser tedavisi; cerrahi girişim, radyoterapi, immünoterapi ve kemoterapi içermektedir (Heins vd., 2017). Bir veya birden fazla antineoplastik ajanın kullanımı ile tumor büyümesini durduran veya yavaşlatan, kanserli hücrelerin yayılmasını kontrol eden kemoterapi, en sık uygulanan tedavi yöntemlerinden biridir (Sawyer vd., 2006). Son yıllarda birçok yeni antineoplastik ilaç geliştirilmiş ve ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) onayı almıştır.

Kanser tedavisinde kullanılan etken maddeler, antineoplastik ilaçlar olarak tanımlanır ve bu ilaçlarla uygulanan tedavi süreci kanser kemoterapisi olarak bilinir. Antineoplastik ilaçların temel hedefi, kimyasal bileşikler, hormonlar, bitkisel türevli bileşenler ve antibiyotikler aracılığıyla sağlıklı hücrelere zarar vermeksizin, kontrolsüz bölünme gösteren kanser hücrelerini durdurmak ve ortadan kaldırmaktır. Kanser hastalıklarının tedavisinde kullanılan antineoplastik ilaçlar etki mekanizmalarına gore farklı gruplara ayrılmaktadır: Antimetabolitler, antibiyotikler, alkilleyici ajanlar, mikrotübül inhibitörleri, steroid hormonlar ve antagonistleri, monoclonal antikorlar vd. (Howland ve Mice, 2006). Bununla birlikte, son yıllarda klinikte çok sayıda antikanser ilaç ortaya çıkmıştır ve bunların çoğu bu sınıflandırmadaki mevcut sınıfların hiçbirine yerleştirilemez.

1.2. Tez Çalışması Kapsamında Kullanılan Antineoplastik İlaçlar

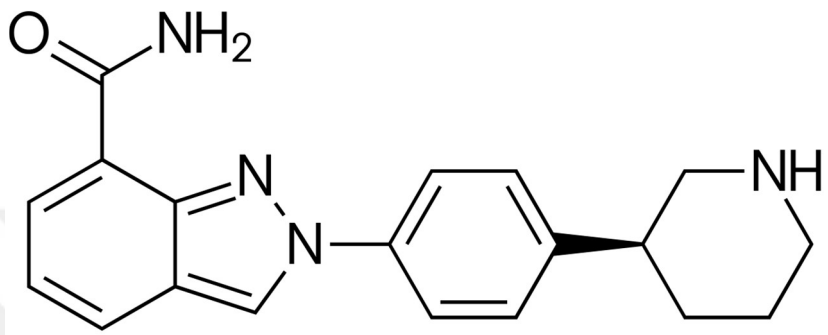
Bu doktora tez çalışması kapsamında incelenmek üzere poli-ADP-riboz polimeraz (PARP) inhibitörü Niraparib ve protein kinaz inhibitörü Erdafitinib seçilmiştir.

1.2.1. Niraparib

Yumurtalık kanseri kadınlarda, kansere bağlı ölümler içerisinde beşinci sırada yer almaktadır. Niraparib, Platin bazlı kemoterapiye tam veya kısmi yanıt veren tekrarlayan epitelyal yumurtalık, fallop tüpü veya primer periton kanseri olan erişkin hastaların idame tedavisi için 2017 yılında FDA onayı almıştır (Scott, 2017). Niraparib, PARP inhibitörleri arasında onay almış üçüncü ilaç olmakla birlikte yumurtalık kanseri idamete davisinde onayalmış ilk ve tek PARP inhibitörüdür (Gan vd., 2019).

1.2.1.1. Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri

Antineoplastik ilaçlar içerisinde yer alan Niraparib 37°C'de 1,0-6,8 fizyolojik pH aralığında 0,7-1,1 mg/mL sulu serbest baz çözünürlüğü ile sulu ortamda az çözünür (niraparib tosilat pKa = 9,95) (Ison vd., 2018). Niraparib'in moleküler yapısı Şekil 1.1'de gösterilmiştir.



Şekil 1.1. Niraparib'in moleküler yapısı

Molekül formülü: $C_{19}H_{20}N_4O$

Molekül ağırlığı: 320,39 g/mol

Açık formülü (IUPAC adlandırması): 2-((S)-4-Piperidin-3-ilfenil)-2H-indazol-7-karbonik asit amidi

Çözünürlüğü: Suda 0,7-1,1 mg/ml (Rx Media Pharma, 2023).

1.2.1.2. Farmakodinamik Özellikleri

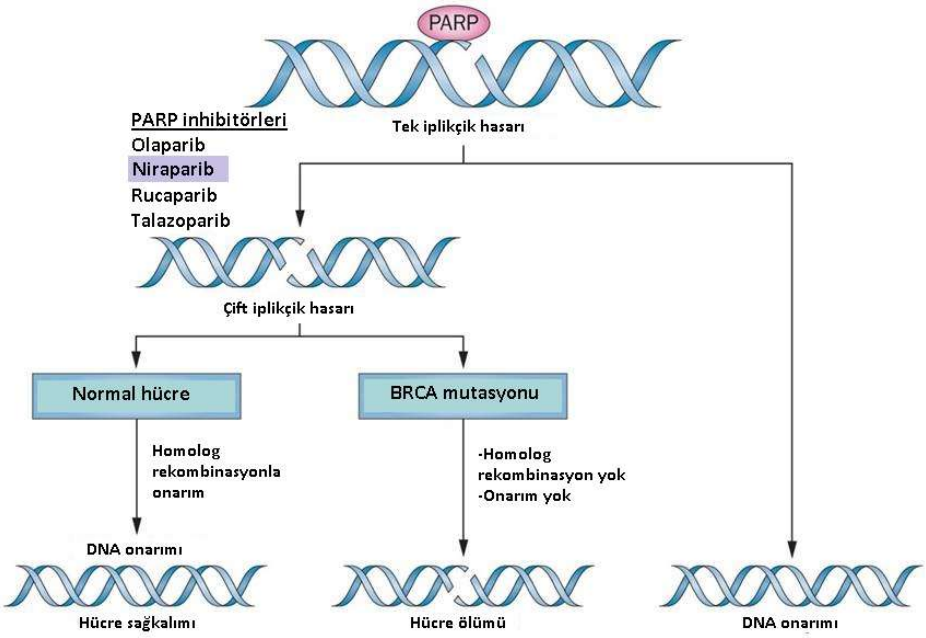
ATC kodu: L01XK02

Farmakoterapötik grup: Diğer antineoplastik ajanlar, Poli (ADP-riboz) polimeraz (PARP) inhibitörleri

Etki mekanizması:

Niraparib, DNA onarım sürecinde işlev gören poli(ADP-riboz) polimeraz (PARP) ailesinin PARP1 ve PARP2 enzimlerini hedef alan bir inhibitördür. İn vitro deneyler, niraparibin sitotoksik etkisinin, PARP enzimatik aktivitesinin baskılanması ile birlikte DNA hasarına yol açan ve apoptoz ile hücre ölümüne neden olan DNA-PARP komplekslerinin birikimini artırabileceğini ortaya koymuştur. BRCA1 ve BRCA2 tümör baskılayıcı genlerinde eksiklik bulunan ya da bulunmayan çeşitli tümör hücre hatlarında, niraparibin sitotoksik etkisinin daha belirgin olduğu gözlemlenmiştir. Fare modellerinde, ortotopik yüksek dereceli seröz over kanseri hasta kaynaklı ksenograft (PDX) tümörleri üzerinde yapılan çalışmalarda niraparibin; BRCA1 ve BRCA2 mutasyonlarına sahip, homolog rekombinasyon (HR) yetmezliği bulunan BRCA vahşi tip ve HR yetmezliği tespit edilmeyen BRCA vahşi tip tümörlerde tümör büyümesini baskıladığı rapor edilmiştir (Rx Media Pharma, 2023).

Gebelik kategorisi: X



Şekil 1.2. Niraparib'in etki mekanizması (Sonnenblick vd., 2015)

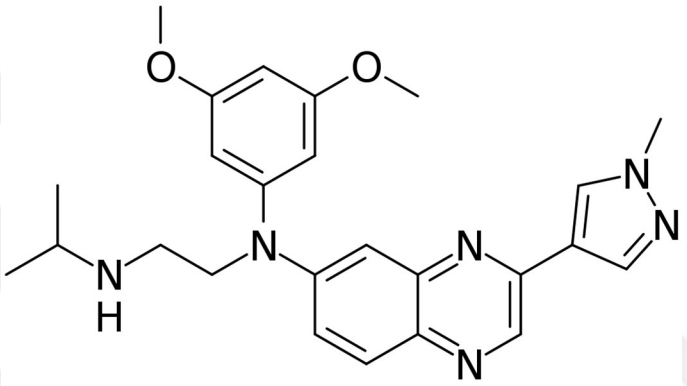
1.2.2. Erdafitinib

Mesane kanseri, dünya çapında en sık teşhis edilen dokuzuncu kanserdir ve kansere bağlı ölümlerde 13. sırada yer almaktadır. Erdafitinib, mesane kanseri tedavisi için Nisan

2019’da FDA tarafından onayalan ilk büyüme faktörü reseptörü (FGFR) kinaz inhibitörüdür. Erdafitinib bir FGFR'ye bağlandığında, reseptörün aşağı akış sinyal yolaklarını dimerize eder ve active etmesini önleyerek sonuçta hücre ölümü gerçekleşmesine neden olur. Ancak tedavide advers etkiler, özellikle oküler toksisite ile ilgili dikkatli olunmalıdır (Montazeri ve Bellmunt, 2020; Roubal vd., 2020).

1.2.2.1. Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri

Elawady vd. (2022) çalışmalarında Erdafitinibin hesaplanan pKa değerini 9,45 olarak belirtmiştir. Erdafitinib’in moleküler yapısının detayları Şekil 1.3’te sunulmuştur.



Şekil 1.3. Erdafitinib’in moleküler yapısı

Molekül formülü: $C_{25}H_{30}N_6O_2$

Molekül ağırlığı: 446,54 g/mol

Açık formülü (IUPAC adlandırması): N'-(3,5-dimetoksifenil)-N'-[3-(1-metilpirazol-4-il)kinoksalin-6-il]-N-propan-2-iletan-1,2-diamin

Çözünürlüğü: Suda <1 mg/ml (Rx Media Pharma, 2023).

1.2.2.2. Farmakodinamik Özellikleri

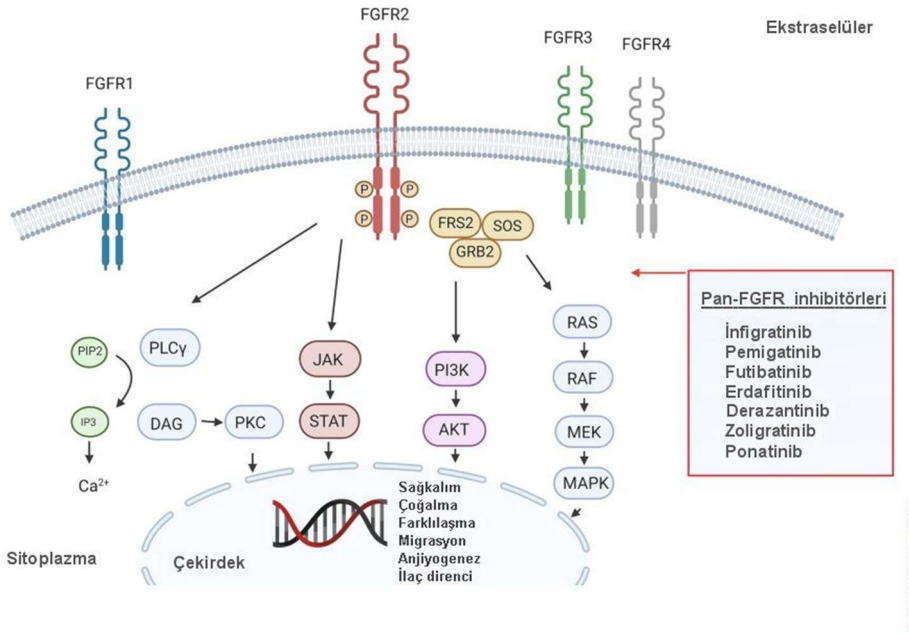
ATC kodu: L01EN01

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, protein kinaz inhibitörleri, fibroblast büyüme faktörü reseptörü (FGFR) tirozin kinaz inhibitörleri

Etki mekanizması:

Erdafitinib, FGFR ailesine ait FGFR1, FGFR2, FGFR3 ve FGFR4 ile etkileşime girerek bu reseptörlerin aktivitesini baskılayan oral bir pan-FGFR tirozin kinaz inhibitörüdür. Bu ajan, FGFR fosforilasyonu ve sinyal iletimini engellemiş ve nokta mutasyonlar, amplifikasyonlar ile füzyonlar gibi FGFR genetik değişimlerini taşıyan kanser hücre hatlarında hücre canlılığını azaltıcı etkiler göstermiştir. FGFR yolağı aracılığıyla aktive olan kanser hücre hatlarında tümör büyümesini %50 oranında inhibe etmek için gerekli IC50 değeri, 0,1 ila 129,2 nM arasında değişen düşük nanomolar seviyelerde tespit edilmiştir. Ayrıca, erdafitinibin mesane kanseri dahil olmak üzere farklı tümör türlerinden türetilen FGFR kaynaklı hücre hatlarında ve ksenograft modellerinde antitümör etkiler sergilediği belirlenmiştir (Rx Media Pharma, 2023).

Gebelik kategorisi: D



Şekil 1.4. Erdafitinib'in etki mekanizması

1.3. Tez Kapsamında Kullanılan Antineoplastik Maddelere Ait Literatür Çalışmaları

Analitik kimyanın önemli bir dalı olan ilaç analizi, ilaç kalite kontrolünde önemli bir rol oynamaktadır. Bu nedenle etken maddenin eser miktarda tayini için hassas, basit, hızlı ve güvenilir bir yöntemin geliştirilmesi büyük önem ve ilgi görmektedir. Yapılan literatür araştırmaları sonucunda Niraparib ve Erdafitinib için çeşitli analitik yöntemler kullanılarak gerçekleştirilen çalışmaların yer aldığı belirlenmiştir fakat elektrokimyasal çalışma saptanmamıştır.

1.3.1. Niraparib Hakkında Yapılan Çalışmalar

Niraparib'in tayini için literatürde önerilen birkaç analitik yöntem vardır. Bunlar: YPSK-UV (Kamani ve Sujatha, 2022), LC-MS/MS (Van Andel vd., 2017), UPSK-MS/MS (Krens vd., 2020) ve çeşitli spektroskopik yöntemler (Gan vd., 2019).

Kamani ve Sujatha (2022), yeni ve hassas bir YPSK yöntemi geliştirmiş ve daha sonra formülasyonlardaki Niraparib ve safsızlıklarının analizi için doğrulamıştır. Niraparib ve safsızlıklarının ayrılması, sabit faz olarak Inertsil 3V ODS (250mm × 4,6mm, 5µm), metanol, 20 mM amonyum format ve %0,05 trietilamin içinde 80:15:5 (h/h) pH 5,5 (formik asit ile ayarlanmış), 1,0 mL/dk izokratik akış ve 246 nm dalga boyunda gerçekleştirilmiştir. Niraparib için 15-120 µg/mL ve çalışılan safsızlıklar için 0,15 - 1,20 µg/mL konsantrasyon seviyesinde iyi doğrusal korelasyon gözlenmiştir. Niraparib'in % bozunmasının, çalışılan tüm stres bozunma koşullarında %10'dan az olduğu doğrulanmıştır. Bu nedenle yöntemin, Niraparib ve safsızlıkların formülasyondaki rutin analizi ve stabilite çalışmaları için etkin bir şekilde kullanılabileceği bildirilmiştir (Kamani ve Sujatha, 2022).

Van Andel vd. (2017), sıvı kromatografi-tandem kütle spektrometrisi (LC-MS/MS) kullanarak insan plazması ve idrarında niraparib ve karboksilik asit metabolit için bir biyoanalitik testin geliştirilmesi ve doğrulanmasını açıklamışlardır. Ekstraktlar bir SunFire C18 kolonuna enjekte edilmiş ve 20 mM amonyum asetat (mobil faz A) ve formik asit:asetonitril:metanol (0,1:50:50, h/h/h) (mobil faz B) kullanılarak gradyan elüsyon uygulanmıştır. Tespit, çoklu reaksiyon izleme (MRM) uygulayan pozitif elektrosprey iyonizasyon modunda çalışan bir API5500 tandem kütle spektrometresinde gerçekleştirilmiştir. Sonuçta Niraparib ve metabolite için ölçülebilir aralık, plazma için 1-

500 ng/mL ve idrar için 1-100 ng/mL olarak belirtilmiştir. Testler en son FDA ve EMA kılavuzlarına gore doğrulanmıştır ve bu nedenle farmakolojik klinik çalışmalarda uygulanabilir olduğu bildirilmiştir (Van Andel vd., 2017).

Krens vd. (2020), yedi oral onkolitiğin (iki PARP inhibitörü, yani olaparib ve niraparib ve beş tirozin kinaz inhibitörü, yani kobimetinib, kabozantinib, dabrafenib, vemurafenib ve regorafenib, artı aktif metaboliti regorafenib M2) EDTA plazmasında eş zamanlı tayini için hassas ve seçici bir ultra yüksek performanslı sıvı kromatografi-tandem kütle spektrometrisi (UPSK-MS/MS) yöntemi geliştirmiş ve valide etmiştir. Her analit için kararlı izotop etiketli dahili standartlar kullanılmıştır. Asetonitril ile basit bir protein çökeltme yöntemi uygulanmıştır. LC-MS/MS sistemi, bir Xevo TQ-S mikro tandem kütle spektrometresine bağlanmış bir Acquity H-Class UPSK sisteminden oluşmuştur. Bileşikler bir Waters CORTECS UPSK C18 kolonunda (2,1 × 50 mm, 1,6 µm partikül boyutu) ayrılmış ve bir gradyan elüsyon sistemi ile elüe edilmiştir. İyonlar çoklu reaksiyon izleme modunda tespit edilmiştir. Yöntem sırasıyla 6-1000, 100-5000, 10-4000, 200-2000, 200-20,000, 5000-100,000, 500-10,000 ve 500-10,000 µg/L aralıklarında kobimetinib, kabozantinib, dabrafenib, niraparib, olaparib, vemurafenib, regorafenib ve regorafenib M2 için doğrulanmıştır. Geliştirilen yöntemin, laboratuvarlarında kanser hastalarında ve klinik araştırma programlarında terapötik ilaç izleme ile tedaviye rehberlik etmek için başarıyla kullanıldığını bildirmişlerdir (Krens vd., 2020).

1.3.2. Erdafitinib Hakkında Yapılan Çalışmalar

Erdafitinib'in belirlenmesi için önerilen birkaç analitik yöntem vardır. Bunlar: YPSK–UV (Elawadyvd., 2021; Elawady, Khedr, Nahed, vd., 2022), LC–MS/MS (Elawadyvd., 2020), UPSK-MS/MS (Ali vd., 2022; Ruan vd., 2021) ve spektroflorimetrik yöntemler (Elawadyvd., 2022).

Elawady vd. (2021), sıçan plazmasında erdafitinib tayini için basit bir valide edilmiş YPSK-UV yöntemi geliştirmiştir. Erdafitinib ve dahili standart (rivaroksaban) Eclipse plus C18 kolonda (4,6 × 100 mm, 3,5 µm) verimli birşekilde ayrılmıştır. Mobil faz asetonitril ve 0,01 M amonyum asetat sulu çözeltisinden oluşmuş, asetik asitle pH 4,4'e ayarlanmış (26:74, h/h) ve 1,2 mL/dak akış hızında izokratik olarak elüe edilmiştir. UV tespiti 292 nm'de yapılmış ve her bir numune için toplam çalışma süresinin 11 dakika olduğu belirtilmiştir. Yöntem doğrusallığı 0,05-2,00 µg/mL aralığında doğrulanmış ($r^2 \geq 0,9992$) ve LLOQ 0,05

µg/mL olarak bildirilmiştir. Yöntemin, sıçan plazmasında çalışılan ilacın hassas bir şekilde belirlenmesi için optimize edildiği ve farmakokinetik çalışmalarına başarıyla uygulandığı bildirilmiştir (Elawadyvd., 2021).

Elawady vd. (2022), Erdafitinib'in stres bozunma davranışı, doğrulanmış bir stabilite belirleyici yüksek performanslı sıvı kromatografi yöntemi kullanılarak incelemiştir. Çalışma, iyon tuzaklı kütle spektrometresi kullanılarak erdafitinibin parçalanma yollarını araştırmak için genişletilmiştir. Altı bozunma ürünü ve bir safsızlık, çok aşamalı parçalanma modellerine bağlı olarak karakterize edilmiştir. Farklı stres koşulları altında oluşan bozunma ürünleri 443, 477, 433, 479, 463 ve 459 moleküler kütle göstermiştir. Tespit edilen safsızlığın moleküler kütlesi 525 idi. İlaç ve ilgili maddeler Eclipse Plus C18 kolonda (4,6 × 100 mm, 3,5 µm) verimli bir şekilde ayrıştırılmıştır. Asetonitril ve %0,1 formikasit (26:74, h/h) içeren suda 0,01 M amonyum formattan oluşan izokratik bir mobil faz 0,5 mL/dak akış hızında kullanılmıştır. Yöntem ICH kılavuzlarına göre tamamen doğrulanmıştır. LOD ve LOQ değerleri sırasıyla 0,2 ve 0,5 µg/mL bulunmuştur. Geliştirilen yöntemin, laboratuvarda hazırlanan tabletlerde erdafitinib tayini için başarıyla uygulandığı bildirilmiştir (Elawadyvd., 2022).

Elawady vd. (2020), İnsan plazma örneklerinde erdafitinib tayini için hassas ve tekrarlanabilir bir biyoanalitik LC-MS/MS yöntemi oluşturulmuş ve valide edilmiştir. Antipirin iç standart olarak kullanılmıştır. Eclipse plus C18 kolonda (3,0 × 150 mm, 5 µm), asetonitril ve %0,1 formik asit (35:65, h/h) içeren 0,01 M amonyum format sulu çözeltisinden oluşan izokratik mobil faz ile 0,6 mL/dak akış hızında erdafitinib ve antipirinin etkili bir şekilde ayrılması sağlanmıştır. Yöntem, 3-1000 ng/mL ($r^2 \geq$ 0,9991) aralığında doğrusal olup, 3,0 ng/mL'de LLOQ değeri sağlamıştır. Ayrıca önerilen yöntemin yatan hastaların terapötik ilaç takibi için uygun olduğu bildirilmiştir (Elawadyvd., 2020).

Ruan vd. (2021), Beagle köpek plazmasında erdafitinib miktarının belirlenmesi için sağlam, hızlı ve güvenilir bir ultra performanslı sıvı kromatografisi-tandem kütle spektrometresi (UPSK-MS/MS) yöntemi geliştirmiştir. Çalışmada üç dönemli bir öz-kontrol deneysel tasarımını benimsemiştir. Birinci dönemde (grup A) altı beagle köpeğe 4 mg/kg dozunda erdafitinib oral olarak uygulanmış. İkinci periyotta (grup B), aynı altı beagle köpeğe ağızdan 7 mg/kg dozunda posakonazol verildi ve 30 dakika sonra ağızdan erdafitinib verilmiş. Üçüncü periyotta (grup C) oral olarak 7 mg/kg izavukonazol, ardından oral olarak erdafitinib verilmiş. Üç dönemde erdafitinib verildikten sonra farklı zaman noktalarında kan

örnekleri toplanmıştır. Analiz sonucunda Erdafitinib'in 1-500 ng/ml aralığında iyi bir doğrusal ilişkisi olduğu ve LOQ değerinin 1 ng/ml olduğu belirtilmiştir. Ancak sonuçta insan ilaç metabolizması enzimleri beagle köpeklerininkinden farklı oluşu, dolayısıyla deney sonuçların yalnızca teorik bir referans olarak kullanılabilir olduğu bildirilmiştir (Ruan vd., 2021).

Ali vd. (2022), ibrutinib'i dahili standart olarak kullanarak insan plazmasındaki erdafitinibin belirlenmesi ve miktarının belirlenmesi için yeni bir UPSK-MS/MS yöntemi geliştirmeyi amaçlamıştır. Örnek iyonizasyonu, pozitif modda elektrosprey iyonizasyonu kullanılarak gerçekleştirilmiş ve hedef analitlerin miktar tayini için çoklu reaksiyon izleme kullanılmıştır. Erdafitinib ve IS'nin kromatografik ayrımı bir UPSK BEH C18 kolon (2,1 mm × 100 mm, 1,7 μm) ile gerçekleştirilmiştir. Erdafitinib metabolik stabilitesi intrinsik klerens ve in vitro yarılanma ömrü kullanılarak incelenmiştir. Oluşturulan UPSK-MS/MS tahlilinin doğrusallığı 0,5 ng/mL LOQ değeri ile $r > 0,99$ ile 0,5 ila 1000 ng/mL arasında değişmiştir. Erdafitinib metabolik stabilitesi çalışılmış ve in vitro yarılanma ömrü 7,28 dakika ve intrinsik klerensi 95,11 μL/dk/mg olarak bulunmuştur. Önerilen yöntemin terapötik ilaç izleme ve farmakokinetik çalışmalar için kullanılabilir olduğu bildirilmiştir (Ali vd., 2022).

Elawady vd. (2022), ERD tespiti için hassas ve basit bir misel destekli spektroflorimetrik yöntem geliştirmiştir. ERD floresans yoğunluğunu arttırmak için Kolliphor RH 40 misel ortamı kullanılmıştır ve floresan yoğunluğu 410 nm'de uyarıldıktan sonra 495 nm'de ölçülmüştür. Yöntem 50 - 800 ng/mL aralığında doğrusallık göstermiştir. LOD ve LOQ değerleri sırasıyla 14,36 ve 43,50 ng/mL olarak belirtilmiştir. Geliştirilen yöntem, laboratuvarda hazırlanan tabletlerde ve insan plazmasında ERD tespitinde başarıyla kullanılmıştır. Bu durumun yöntemi farmakokinetik ve biyoeşdeğerlik amaçları için uygulanabilir kıldığı belirtilmiştir (Elawady, Khedr, El-Enany, vd., 2022).

1.4. Sensörler

Sensör, çevredeki değişiklikleri izlemek ve ölçmek, bu değişiklikleri elektrik sinyallerine dönüştürmek ve bu bilgileri daha ileri hesaplama ve analiz için diğer elektronik cihazlara iletmek üzere tasarlanmış elektronik bir cihazdır (Suh ve Ko, 2008).

Sensörler; proteinler, bakteriler, kimyasallar, gazlar, ışıkyoğunluğu, hareket, konum, ses ve daha birçokları dahil olmak üzere çok çeşitli fiziksel, kimyasal ve biyolojik nicelikleri

ölçmek veya tespit etmek için kullanılabilir. Sensör ölçümleri, bir dönüştürücü tarafından bir gözlemci veya dış dünya için ilgi duyulan niceliği temsil eden bir sinyale dönüştürülür. Herhangi bir belirli nicelik için, genellikle bir ölçüm almak için kullanılabilecek birden fazla sensör biçimi vardır. Her sensör türü farklı doğruluk, hassasiyet, özgüllük veya farklı çevre koşullarında çalışabilme yeteneği seviyeleri sunar (Teh vd., 2020).

1.4.1. Mekanik Sensörler

Mekanik sensörler, bir cihaz veya malzemede mekanik deformasyona neden olan bir girdinin sonucu olarak meydana gelen değişiklikleri ölçme ilkesine dayanır (Fink, 2012). Hareket, hız, ivme ve yer değiştirme gibi ölçülebilen mekanik deformasyona yol açan girdiler. Bu girdi doğrudan elektriksel bir çıktıya dönüştürüldüğünde, sensör elektromekanik olarak tanımlanır. Diğer olası çıktı sinyalleri arasında manyetik, optik ve termal bulunur (Patranabi, 2003).

1.4.2. Optik Sensörler

Optik sensör, ışık ışınlarının fiziksel miktarını algılayan ve bunu bir insan veya elektronik bir alet/cihazın okuyabileceği bir elektrik sinyaline dönüştüren bir cihazdır. Sonuç olarak, bu sensörler sağlık, çevre izleme, enerji, havacılık ve daha birçok endüstride bulunur. Petrol şirketleri, ilaç şirketleri ve madencilik şirketleri, çalışanlarının güvenliğini korurken aynı anda çevresel değişiklikleri izleme konusunda önemli ölçüde daha yeteneklidir. Ortam ışığı algılama, dijital optik anahtarlar, optik fiber iletişimler, yüksek hızlı ağ sistemleri, asansör kapısı yönetimi, montaj hattı parça sayımı ve güvenlik sistemleri, başlıca uygulamalarından sadece birkaçıdır. Elektriksel izolasyonları nedeniyle petrol ve gaz uygulamaları, sivil ve ulaştırma alanları, yüksek hızlı ağ sistemleri, asansör kapısı yönetimi, montaj hattı parça sayımı ve güvenlik sistemleri için idealdirler (Ferreira vd., 2017; Santos ve Farahi, 2014).

1.4.3. Elektrokimyasal Sensörler

Elektrokimyasal sensörler en büyük ve en eski kimyasal sensör grubudur (Janata ve Janata, 1989). Elektrokimyasal sensörler, bir elektrokimyasal cihazın, elektroaktif bir türü analiz etmek için bir dönüştürücü eleman olarak kullanıldığı sensörler olarak adlandırılabilir (Erkmenvd., 2022). Elektrokimyasal sensörler, bir elektrolit çözeltisindeki elektrik

potansiyelini ölçerek bir kimyasal maddenin varlığını algılayan ve miktarını belirleyen bir sinyal dönüştürücü ve aktif bir algılama maddesinden oluşur, daha ileri işleme için özel bir dönüştürücü aracılığıyla dönüştürülebilen elektrik sinyalleri üretir ve nitel veya nicel analize olanak tanır (Maity vd., 2023).

1.4.4. Biyosensörler

Bir biyosensör, biyolojik bir bileşeni fizikokimyasal bir dedektörle entegre eden bir analitin tespiti ve ölçülmesi için kullanılan analitik bir cihazdır. Biyosensör, analitin biyolojik ilgiye sahip bir varlık olduğu bir sensördür. Biyolojik bir bileşeni temel bir işlevsel unsur olarak içerebilir veya biyomolekülleri niceliksel veya niteliksel bir şekilde tespit edebilir. Biyosensör cihazları, kimyasal bileşikleri genellikle termal, elektriksel veya optik sinyallerle algılamak için dokular, immünsistemler, izole edilmiş enzimler, organeller veya tüm hücreler tarafından kolaylaştırılan belirli biyokimyasal reaksiyonları kullanır (Kundu, 2023).

1.5. Elektrokimya

Elektrokimya, iletken ara yüzeyde gerçekleşen indirgenme ve yükseltgenme süreçlerini inceleyen bilim dalıdır (Kelter vd., 2008). Özellikle farmasötik maddelerin analitik karakterizasyonunda, geniş uygulama alanlarına sahiptir.

1.5.1. Elektrokimyanın Tarihi Gelişimi

Elektrokimya, 1776 ile 1925 yılları arasında ünlü araştırmacıların ve bilim insanlarının katkılarıyla gelişmiş bir alandır. 19. yüzyıldaki elektrokimyasal bilgilerin artışı, sanayi devrimiyle parallel olarak ilerlemiş ve Galvani, Volta, Faraday, Coulomb ve Ohm gibi bilim insanlarının elektrokimyasal keşiflerini modern bilimin her alanına yerleştirmiştir. Bu keşifler, elektriğin günlük yaşamda kullanılabilir ilk prensiplerini ortaya koymuş ve modern bilimdeki birçok temele katkı sağlamıştır (Shukla ve Kumar, 2008). Elektrokimya, biyokimya ve tıptan malzeme bilimine kadar pek çok modern bilim dalının temellerinde yer almaktadır. Bugün, elektrokimyanın biyoloji, tıp ve enerji gibi alanlardaki önemli etkisi devam etmektedir (Schröder, 2020).

Elektrokimyasal teknolojinin en eski örneği, Mezopotamya kalıntılarında bulunan ve "Bağdat pilleri" olarak adlandırılan yapılardır. Bu piller, demir çubukları çevreleyen bakır silindirlerden oluşmaktaydı ve altın ya da gümüş yaprak kaplama için kullanıldığına dair spekülasyonlar bulunmaktadır (Raghavan ve Ahn, 2021). Ancak, bu yapıların tam amacı tartışmalıdır ve kutsal papirüslerin saklanması için kullanılmış olabilecekleri de ileri sürülmektedir. Tarihsel açıdan daha az tartışmalı olan ise, modern elektrokimyasal deneylerin 1570 yılında başlamasıdır. Bu dönemde tıp doktoru William Gilbert, statik elektriğin etkilerini tanımlamak için "electricus" terimini ortaya atmıştır (Gilbertus, 1956).

Modern elektrokimya araştırmaları da 18. yüzyılda başlamış ve 19. yüzyıla taşınmıştır. Elektrokimyanın erken gelişiminde Galvani, Faraday ve Nernst gibi önemli bilim insanlarının katkıları büyük rol oynamıştır. Bu öncüler, günümüzde adlarıyla anılan ve bilim dünyasında temel kavramlar haline gelen teknik terimler ve bilimsel yasalarla anılmaktadır. Örneğin, galvanik hücreler, Faraday sabiti, Nernst denklemi, Ohm yasası ve Coulomb yasası, bu bilim insanlarının elektrokimya alanına olan katkılarını simgeleyen önemli terimlerdir (Shukla ve Kumar, 2008).

Luigi Galvani, 1780'lerde kurbağa bacaklarına elektrik akımı uygulayarak elektrokimyasal olaylara olan ilgiyi artırmıştır. Galvani'nin yaptığı deneylerde, bakır ve demir telleriyle bir kurbağa bacağında elektriksel bir alan uygulayarak kasları kasılmaya zorlamıştır. Bu olay, Galvani tarafından Leyden kavanozu etkisiyle açıklanmıştır. Ancak, daha sonra yapılan araştırmalar, bu etkileşimin aslında yaralı ve sağlıklı kaslar arasındaki potansiyel farktan kaynaklandığını ortaya koymuştur (Gedesve Hoff, 1971).

Alessandro Volta, 1794 yılında, metal katmanları ile tuzlu suyla ıslatılmış kumaşları ayırarak bir devreye doğrudan akım sağlayan ilk kaynağı oluşturmuştur. Farklı metal elektrotların bir sıvı iletken ortam aracılığıyla birleştiğinde elektrik voltajı ürettiğini fark etmiş ve modern bir bataryaya benzeyen Voltaik pili icat etmiştir. Ayrıca, kullandığı metal türünün voltaj üzerinde belirleyici olduğunu keşfetmiş ve erken bir elektrokimyasal seri oluşturmuştur. Volta, bununla kalmayıp Galvani’nin kurbağa bacağı deneylerindeki elektriksel olaylarla ilgili teorilerine de karşı çıkmıştır (Gedesve Hoff, 1971; Pera, 2014).

1800 yılında, William Nicholson ve Anthony Carlisle, gümüş ve çinko levhalardan oluşan Voltaik piller kullanarak, elektroliz deneyleri yapmışlardır. Bu deneyde, platin teller kullanarak suyun oksijen ve hidrojen gazlarına ayrışmasını gözlemlemişlerdir. Bu deney,

elektrokimyasal süreçlerin gerekliliklerini karşılayarak, ilk başarılı elektroliz deneyini gerçekleştirmiştir. Nicholson ve Carlisle, elektrotların uygun bir potansiyel farkına sahip olduğunu ve platin elektrotların kinetik kayıpları düşürdüğünü keşfetmişlerdir (Nicholson, 1800).

Elektrokimyanın gelişiminde önemli bir adım, 1807'de Humphry Davy'nin elektrokimyasal reaksiyonları incelemesiydi. Davy, voltaik bir pilin elektrotları yakınında başlangıçta nötr olan çözeltilerin bileşimlerinin değiştiğini gözlemlemiş ve bunun esasen iyonik ürünlerle yarı-hücre reaksiyonları yoluyla gerçekleştiğini tespit etmiştir. Bakır ve çinko ile 24 hücreli bir voltaik pil kullanarak potasyum karbonat/hidroksit (potas) bileşiğini ayrıştırarak potasyum elde etmiştir. Ayrıca daha sonra sodium ve kalsiyumu da izole etmeyi başarmıştır (Davy, 1808, 1826).

19. yüzyılda, Michael Faraday elektrokimya alanında çığır açan çalışmalara imza atmıştır. Faraday, elektrokimyasal reaksiyonların niceliksel analizini yapmış ve elektroliz üzerine önemli yasalar ortaya koymuştur. Bu yasalar günümüzde hâlâ birinci ve ikinci Faraday yasaları olarak bilinmektedir (Faraday, 1833).

Elektrokimyayı çeşitli süreçlere uygulamaya yönelik dikkat kısa sürede yoğunlaştı. 1839 ile 1868 yılları arasında, gazların elektrokimyasal dönüşümü ile elektrik üretimi, Christian Friedrich Schoenbein tarafından keşfedilmiş ve William Robert Grove tarafından geliştirilmiştir (Andújar ve Segura, 2009; Bossel, 2024). Yüzyılın sonunda, R. Clausius ve S. Arrhenius, çözeltilerde iyon hareketinin daha derinlemesine anlaşılmasına katkı sağlamış ve elektroliz süreci sırasında elektrotlar yakınındaki yoğunluk değişimini tanımlamıştır (Kreuter ve Hofmann, 1998).

Walther Nernst, 1888 yılında ünlü Nernst Denklemi'ni geliştirerek elektrokimyasal potansiyellerin hesaplanabilirliğini sağlamıştır (Nernst, 1888).

Elektrokimya, asitlerin, bazların ve tuzların suda çözündüklerinde elektrik yüklü iyonlar oluşturarak ayrıştıklarını kanıtladığı için Arrhenius'a üçüncü Nobel Kimya ödülü verildiğinde (1903'te) resmen tanınmıştır (Van Houten, 2002).

Araştırmalar, elektrokimyanın erken dönem tarihsel gelişiminde, bilimin pek çok alanında olduğu gibi, en büyük katkıyı yapanların erkekler olduğunu göstermektedir. Kadınlar önemli elektrokimyasal dönüm noktalarında önemli ancak arka planda roller

oynamışlardır, örneğin Julia Hall, alüminyumun elektroliziyle ilgili ilk deneylerde kardeşi Charles Hall'a yardımcı olmuştur (Beck, 2014). 20. yüzyılda, özellikle Rusya ve Sovyetler Birliği'nde kadınlar, bir dizi alanda önemli roller üstlenmiş ve tanınmış elektrokimyacı A. Frumkin ile birlikte elektrot ile çözeltinin arasındaki arayüz yapısının elektron transferi hızına etkisi, sıfır yük potansiyeli kavramı ve endüstriyel elektroliz gibi uygulamalı teknolojiler üzerine çalışmalar yapmışlardır. Birçok kadının elektrokimyasal katkıları son zamanlarda gözden geçirilmiştir; bunlar arasında katı hal elektrokimyası lideri Olga Alfredovna Songina ve elektrokimyasal polarografi öncüsü Yevgeniya Nikolayevna Varasova yer almaktadır (Scholz, 2013).

20. yüzyılın ortalarından itibaren elektrokimya, enerji depolama teknolojileri (piller, bataryalar), korozyon bilimi, biyosensörler ve malzeme bilimi gibi birçok farklı alanda uygulanmaya başlamıştır. İkinci Dünya Savaşı sonrasında elektrokimyanın askeri, tıbbi ve endüstriyel önemi daha da artmıştır. Özellikle elektrokimyasal sensörler ve biyosensörler, ilaç ve sağlık alanlarında kullanılan önemli araçlar haline gelmiştir (Grieshaber vd., 2008).

21. yüzyılda ise elektrokimya, nanoteknoloji ve biyoteknoloji ile entegre hale gelerek, özellikle tıp ve farmasötik alanlarda yeni ufuklar açmıştır. Elektrokimyasal teknikler, farmasötik maddelerin analizi, çevresel analizler, kanser ve diğer hastalıkların tanı ve tedavisinde etkin rol oynamaktadır (Mustafa vd., 2024).

1.5.2. Elektrokimyasal Yöntemlerin Tarihsel Gelişimi

Bu bölümde elektroanalitik yöntemlerin, elektrotların ve elektrokimyasal sensörlerin gelişimi hakkında kısa bilgiler sunulmuştur. Elektrogravimetri, Wolcott Gibbs tarafından 1864'te tanıtılan en eski nicel analiz yöntemlerindendir. Bu yöntem, kökenleri daha erken dönemlere uzanan ve voltmetreler aracılığıyla temsil edilen bir tekniktir. Elektrogravimetri yakın bir bağlantıya sahip bir diğer yöntem de Faraday yasalarına dayanan kulometri yöntemidir, bu yöntem erken dönemlerde atomik kütlelerin ve ince metal tabakalarının belirlenmesi için kullanılmıştır. İletkenlik ölçümleri de oldukça eski bir analitik yöntemdir ve 18. yüzyılda (doğrudan akım kullanılarak) uygulanmaya başlanmıştır. Etkili prosedür, 1860'larda Friedrich Kohlrausch tarafından alternatif akımın kullanılmasından sonra geliştirilmiştir. Nernst denklemi (1889), örneğin az çözünen elektrolitlerin belirlenmesi gibi doğrudan potansiyometrinin temelini oluşturmuştur. Max Cremer, ilk elektrokimyasal sensör olan cam elektrodun (1906) mucididir. Robert Behrend (1883) tarafından titrasyonların

potansiyometrik indikasyonu, volumetrik analizdeki ilk enstrümantal indikasyondur. Jaroslav Heyrovsky´nin (1922) polarografiyi keşfetmesi, damlayan cıva elektrodu kullanılarak yapılan elektroanalizlerin temelini atmıştır. Masuro Shikat ile işbirliği içinde geliştirdiği polarograf, aynı zamanda ilk otomatik analitik cihaz olarak tarihe geçmiştir. Bunu takiben, sıyırma analizi de dahil olmak üzere voltametrinin yanı sıra çeşitli yöntemler (örneğin, puls ve alternatif akım yöntemleri) ön plana çıkmıştır. Elektroanaliz alanındaki ilerlemeler, yeni elektrot türlerinin ve elektrot malzemelerinin geliştirilmesiyle şekillenmiştir. Bu gelişmeler sabit cıva elektrotları, karbon pasta elektrotları, kimyasal olarak modifiye edilmiş elektrotlar ve elektrokimyasal sensörlerin kullanım alanlarının genişlemesini sağlamıştır (Lubert ve Kalcher, 2010).

Voltametri terimi Izaak Kolthoff ve Herbert August tarafından 1940-1941 yıllarında tanıtılmıştır (Kolthoff ve Laitinen, 1940; Laitinen ve Kolthoff, 1941). 1950'ler ve 1960'larda sabit cıva elektrotlarının yanı sıra ters ve sıyırma tekniklerinin geliştirilmesi, özellikle metallerin eser düzeydeki miktarlarını tespit edilmesine olanak tanımıştır. Akım-potansiyel eğrileri genellikle doğrusal potansiyel taramaları kullanılarak elde edilmiştir. Bu yaklaşım, ilk olarak Randles ve Sevcík tarafından literatüre kazandırılmıştır ve Randles-Sevcík Denklemi ile analitik voltametrinin temellerini atmışlardır (Galus, 1976; Randles, 1948; Ševčík, 1948).

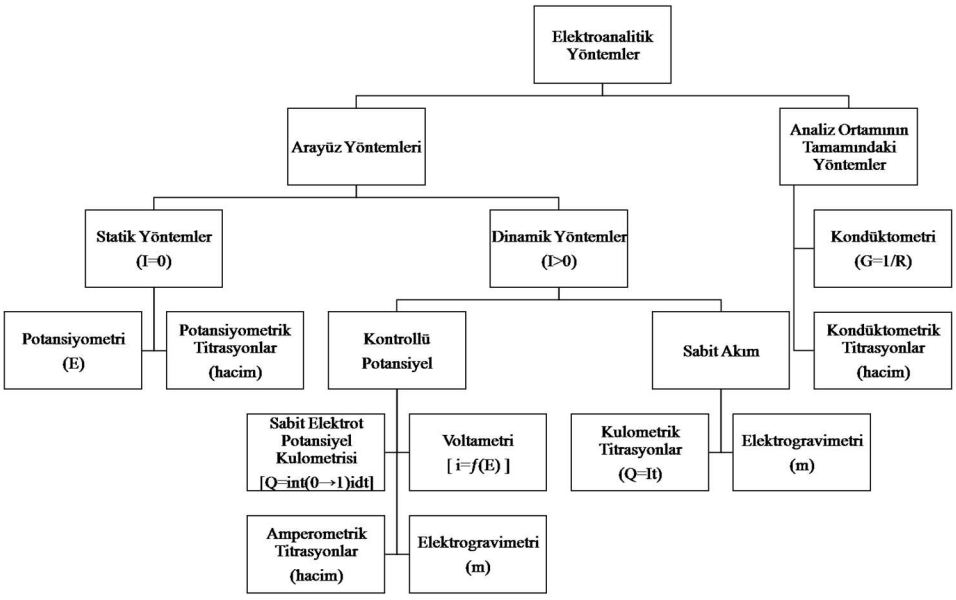
Elektrot yüzeylerinin kimyasal olarak modifiye edilmesine yönelik araştırmalar 1975'li yıllarda gündeme gelmiştir. Cheek ve Nelson, 1978 yılında yayımladıkları çalışmalarında, modifiye edilmiş elektrotların analitik uygulamalarına öncülük etmiştir. Bu çalışmada, etilendiamin grupları ile modifiye edilmiş karbon pasta elektrotlar kullanılarak Ag^{+} iyonlarının tespiti gerçekleştirilmiştir (Cheek ve Nelson, 1978). Polimer film ile modifiye edilmiş platin elektrotların analitik amaçlı kullanımı ise Oyama ve Anson tarafından 1979 yılında rapor edilmiştir (Oyama ve Anson, 1979). Modifiye edici maddelerin pastaya doğrudan karıştırılması yöntemi ilk olarak Ravichandran ve Baldwin tarafından önerilmiş ve bu yaklaşım, modifiye edilmiş karbon pasta elektrotların (KPE) elektro analitik uygulamalarda geniş ölçekte kullanılmasına olanak sağlamıştır. Örneğin, bu yöntem iyon değiştiricilerle anyon tayininde uygulanmıştır (Kalcher, 1985, 1986; Ravichandran ve Baldwin, 1981). Ayrıca, camsı karbon elektrot yüzeyinin trioktilfosfin oksit gibi uygun kompleks oluşturucu maddelerle ince bir filmle kaplanması, uranyum (VI) izlerinin ön konsantrasyonunu ve voltametrik analizini mümkün hale getirmiştir (Lubert vd., 1982).

Elektrokimyasal sensörlerin gelişim süreci, 1906 yılında Cremer'in cam elektrodu tasarlanmasıyla başlamıştır (Cremer, 1906). İlk amperometrik sensör ise Leland C. Clark tarafından geliştirilen oksijen elektrodu olarak literatür geçmiştir (Clark Jr ve Clark, 1987). Oksijen tayini için tasarlanan bu amperometrik elektrodun mucidi olan Clark, 1962 yılında ilk glikoz biyosensörlerini tanımladığı ve oksijen elektrodunu kullanarak glikoz oksidazının glikoz üzerindeki etkisiyle oksijenin tükenmesini belirlediği için biyosensörlerin babası olarak da adlandırılabilir (Clark Jr ve Lyons, 1962).

1.5.3. Elektroanalitik Yöntemlerin Sınıflandırılması

Elektrokimyasal yöntemler, maddelerin kimyasal özelliklerini elektriksel özellikleriyle ilişkilendiren analitik tekniklerdir. Bu yöntemler, analitik kimya alanında geniş bir uygulama yelpazesine sahiptir ve özellikle hassas, hızlı ve seçici analiz gerektiren çalışmalarda tercih edilmektedir. Elektrokimyasal analizler, genellikle bir elektrot sistemi ile gerçekleştirilen ve çözelti içerisindeki iyonların ya da moleküllerin davranışını inceleyen yöntemleri kapsar (Bard vd., 2022).

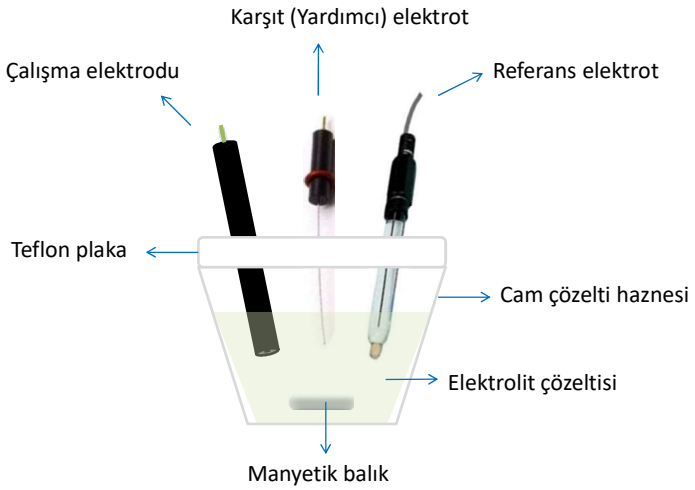
Elektrokimyasal yöntemler, ölçülen parametreye ve çalışma prensibine gore çeşitli kategorilere ayrılabilir. Elektroanalitik yöntemlerin detaylı sınıflandırılması Şekil 1.5'te şematik olarak sunulmuştur.



Şekil 1.5. Elektronalitik yöntemlerin sınıflandırılması (Skoog vd., 1996)

1.5.4. Elektrokimyasal Hücreler

Elektrokimyasal reaksiyonlar, temel olarak yükseltgenme ve indirgenme süreçlerini içermektedir. Bu tür işlemler, elektrokimyasal hücreler kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Elektrokimyasal analizlerde, özellikle voltametri ve amperometri gibi yöntemlerde, üç elektrotlu sistemler yaygın olarak kullanılır. Bu sistemler, daha hassas ve kontrollü ölçümler yapılmasını sağlar. Üç elektrotlu bir hücre sistemi, şu bileşenlerden oluşur: Çalışma elektrodu, Karşıt elektrot, Referans elektrot. Üç elektrotlu bir elektrokimyasal hücrenin şematik gösterimi Şekil 1.6'da verilmiştir.



Şekil 1.6. Üç elektrotlu bir elektrokimyasal hücrenin şematik gösterimi

1.5.4.1. Çalışma Elektrodu

Elektrokimyasal hücrelerde, çalışma elektrodu analit ile ilgili reaksiyonların gerçekleştiği ve potansiyelinin referans elektroda bağlı olarak değiştiğ temel bileşendir. Bu potansiyel, potansiyostat adı verilen bir cihazla hassas bir şekilde kontrol edilir. Çözeltideki analitin elektron alışveriş reaksiyonları, çalışma elektrodunun yüzeyinde gerçekleşir. Analitin derişimindeki değişimler, bu kontrollü potansiyele bağlı olarak farklılık gösteren bir elektrik akımı oluşturur. Örnek olarak camsı karbon elektrot, damlayan cıva elektrodu, platin, gümüş, altın gibi katı elektrotlar gösterilebilir (Komorsky-Lovrić, 2009).

1.5.4.2. Karşıt Elektrot

Yardımcı (karşıt) elektrot, çalışma elektrodunda meydana gelen redoks reaksiyonlarına müdahale etmeden, çalışma elektrodunun ihtiyaç duyduğu akımı sağlayan elektrottur. Elektrokimyasal hücre sistemlerinde yardımcı elektrotlar seçilirken, kimyasal olarak inert olan platin ve titanyum gibi metaller tercih edilmektedir (Wang, 2006).

1.5.4.3. Referans Elektrot

Referans elektrot, deney boyunca potansiyeli sabit tutulan elektrottur. Bu, çalışma elektrodunun potansiyelinin kontrol edilmesine imkantanır. Ag/AgCl ve doygun kalomel elektrotları örnek verilebilir (Bard vd., 2022).

1.5.5. Çalışma Elektrodu Modifikasyonu

Kimyasal olarak modifiye edilmiş elektrotlar, elektrokimyasal sistemlerde modern bir yaklaşımdır. Modifiye elektrotlar, elektrot yüzeyine organik ve inorganik modifiyerlerin uygulanmasıyla elde edilir. Bu elektrotlar, voltametrik, amperometrik ve potansiyometrik sensörler olarak analitik uygulamalarda hassasiyet, seçicilik ve kararlılığın artırılması amacıyla tasarlanır. Elektrot yüzeyinin modifikasyonu, organik ve inorganik maddelerin veya bu maddelerin karışımlarının elektrot yüzeyine tutturulmasıyla, bu bileşiklerin fizikokimyasal özelliklerinin elektrot yüzeyine aktarılmasını sağlar. Elektrokimya alanında, çalışma elektrotlarının kimyasal modifikasyonu, elektrotların elektrokimyasal performanslarını iyileştirmek için kullanılan ve giderek artan bir öneme sahip bir yaklaşımdır. Elektrot modifikasyonunun temel amacı, modifiyer materyaller kullanarak geleneksel elektrotların aktif yüzey alanlarını genişletmek, elektron transfer hızını artırmak ve böylece duyarlılığı iyileştirmektir. Ayrıca, modifikasyon ile daha düşük algılama sınırlarına ulaşmak hedeflenir (Compton ve Banks, 2007).

Elektrot modifikasyonunda büyük rol oynayan metalik nanoparçacıklar elektriksel iletkenlik, sertlik, yüksek yüzey alanı/hacim oranı gibi spesifik fiziksel ve kimyasal özelliklerinden dolayı biyoteknoloji, tıp, optik gibi farklı farklı uygulama alanları ve endüstride kullanılmaktadır. Oldukça yaygın kullanım alanlarına sahip metalik nanopartiküller, geniş yüzey alanı, gözenek boyutu, yüzeydeki yük yoğunluğu, silindirik ve küresel şekil, renk, amorf ve Kristal yapılar dahil olmak üzere ayırt edici özelliklere ve

boyutlara sahiptirler. Ayrıca hava, nem, ısı ve güneş ışığı gibi çevresel faktörlere karşı duyarlıdır. Yaygın olarak Kadmiyum (Cd), alüminyum (Al), demir (Fe), çinko (Zn), bakır (Cu), kobalt (Co), altın (Au), gümüş (Ag) ve kurşun (Pb) gibi metallerden sentezlenmesine karşın neredeyse tüm metallerden nanoparçacık sentezlenebilmektedir (Ealiave Saravanakumar, 2017; Zahoor vd., 2021).

Bugüne kadar birçok farklı metalin monometalik nanoparçacıkları sentezlenmiş ve çeşitli alanlarda kullanılmıştır. Ancak , iki farklı metalin bir kombinasyonu olan bimetalik nanoparçacıklar bilimsel ve teknolojik açıdan büyük bir potansiyele sahip olmaları sebebiyle monometalik nanopartiküllerin ötesine geçmiştir (Loza vd., 2020; Zaleska-Medynskavd., 2016). Son yıllarda, BNP'leri kullanarak geliştirilen sensörler ile yapılan çalışmalarda artış olduğu ve bu, yeni trendin değiştiğini açıkça göstermiştir. Bimetalik nanoparçacık bazlı biyosensörler, glikoz gibi küçük moleküllerin, H_2O_2 gibi serbest radikallerin, nükleik asitler ve proteinler gibi büyük biyolojik makro moleküllerin, kanser ve bakteri hücreleri gibi çok sayıda analitin tespiti için geliştirilmiştir (Mandal vd., 2018).

Metal oksit nanoparçacıklar, metalik nanoparçacıklara kıyasla artan reaktiviteleri ve verimlilikleri nedeniyle yaygın olarak sentezlenir. Alüminyum oksit (Al_2O_3), Seryum oksit (CeO_2), demir oksit (Fe_2O_3), manyetit (Fe_3O_4), silisyumdioksit (SiO_2), titanyum oksit (TiO_2), çinko oksit (ZnO) metal oksit nanoparçacıkların yaygın örneklerindendir (Zahoor vd., 2021).

Rutenyum (IV) oksit (RuO_2) nanoparçacıkları, farklı elektrot yüzeylerinin modifikasyonu için önemli uygulamalara sahip, iyi bilinen metal oksit nanoparçacıklarıdır (Zare veChatraei, 2011). Geçiş metali oksitlerinden olan RuO_2'in, basit ve kullanışlı bir elektrot tasarımında elektrodun elektrokimyasal performansını yükselttiği açıkça kanıtlanmıştır (Bi vd., 2010). Elektrot yüzeyinde rutenyum oksit nanoparçacıklarının (RuO_2) varlığı, parallel faradaik akımların hedef moleküllerin tepkileri üzerindeki girişimini ortadan kaldırır ve rapor edilen araştırmada elektrot yüzeyinde daha yüksek eletriksel iletkenliğe sahip bir elektrot ile çalışılmasını sağladığı görülmüştür (Prado vd., 2017). Bir başka çalışmada rutenyum oksit nanoparçacıkları ile kaplanmış bir camsı karbon elektrota (CKE) karşılık çıplak CKE ile yapılan ilaç analizi karşılaştırıldığında tayinin tersinirlik ve analitik parametrelerinin önemli ölçüde iyileştiği görülmüştür (Chatraeive Zare, 2012).

Mükemmel elektron hareketliliği ile merak uyandıran bizmut (III) oksitin (Bi_2O_3) yüksek iletkenliği, dar enerji bant aralığı, geniş yüzey alanı, düşük maliyeti gibi karakteristik

özelllikleri sayesinde birçok uygulamada kullanılabilir olduğu bildirilmiştir. Toksik olmaması sebebiyle çevre dostu bizmut oksit, elektrokimyasal analizlerde cıvaya alternatif olarak çeşitli farmasötik ilaç formlarının, organik bileşiklerin belirlenmesinde önerilmektedir (Ansari vd., 2021; Xiao vd., 2013). Rapor edilen bir çalışmada bizmut oksit (Bi_2O_3) nanoparçacıkları, camsı bir karbon elektrodun yüzeyine mekanik olarak bağlanmıştır. Bi_2O_3/CKE modifiye elektrodun nanopartiküllerinin elektrokimyasal performansı, gelişmiş seçicilik ve hassasiyeti ile kararlılık göstermiştir. Ayrıca analizi yapılan farmasötik ürünün oksidasyon akımının modifiye elektrotta, çıplak elektroda göre 2 kat fazla olduğu gözlenmiştir (Zidan vd., 2011).

Biyo uyumlulukları, düşük toksisiteleri, yeşil yaklaşımları ve çevre dostu yapıları nedeniyle bimetal oksit nanoparçacıkları büyük ilgi görmektedir (Roopan vd., 2014). Ayrıca son zamanlarda, bimetalik oksitler, yüksek elektrik iletkenlikleri ve monometalik oksitlerden daha iyi redoks faradaik reaksiyonları nedeniyle çok dikkat çekmiştir. Birçok literatürde rapor edilen çalışamalar gözönüne alındığında, bimetalik bileşiklerin elektrokimyasal yanıtlarının, monometalik oksitlerden daha üstün olduğu görülmüştür (Mohammadpour-Haratbar vd., 2022).

On yıllar boyunca, karbon pasta, grafit, camsı karbon, karbon nanotüpler ve kompozit karbon elektrotlar gibi malzemeleri kapsayan çeşitli tipte modifiye edilmiş çalışma elektrotları titizlikle tasarlanmış ve antikanser ilaçlarını elektroanalitik olarak test etmek için çeşitli uygulamalarda kullanılmıştır. Grafen, grafit ve aktif karbon gibi karbon malzemeler, büyük özgül yüzey alanı, bol miktarda kaynak, yüksek kimyasal direnç ve yüksek elektronik iletkenlik gibi benzersiz ve önemli özellikleri nedeniyle iyi bilinmektedir (Julkaplive Bagheri, 2015; Zhao vd., 2016). KOH aktivasyonundan sonra, son derece geniş bir yüzey alanına sahip ilk süper aktif karbon oluşmuştur (Ponomarev ve Kallioinen, 2020; Wennerberg ve O'grady, 1978). Ancak bu malzeme, üretiminde kullanılan büyük miktardaki alkali nedeniyle oldukça pahalıdır. Aktif karbon üretiminde, süper aktif karbon oluşturmak için çeşitli inorganik tuz türevleri kullanılmıştır (Qureshi vd., 2020; Sevilla vd., 2021). Son zamanlarda, tuzlama şablonlama olarak bilinen son derece gözenekli fonksiyonel karbonların sentezi için basit ve sürdürülebilir bir yöntem açıklanmıştır. Yüksek sıcaklıklarda, bir karbon öncüsü karbonize edilemeyen bir inorganik tuz ile birleştirilir, daha sonra karbonize edilir ve iskele haline getirilir. Bu yöntem, olağanüstü gözenekliliklerini ve gözenek boyutlarını korurken inorganik muadillerinin yapısını koruyan karbonize ağlar üretir. Erimiş tuz sentezisüreci, mükemmel verimle karbon bazlı ürünler üretmek için uygun maliyetli ve

verimli bir yoldur (Diez vd., 2021; Kim vd., 2022; Li vd., 2020). Sıvı reaksiyon ortamı olarak erimiş tuzların ve önceden oluşturulmuş şablonların kullanıldığı bu yaklaşım, çeşitli karbon öncülleri ve inorganik tuzlar kullanılarak çeşitli karbon nano yapıların üretilmesinde sıklıkla kullanılmaktadır (Díez vd., 2019; Li vd., 2019; Wang vd., 2022). Metal-organik çerçeveler (MOF'lar), olağanüstü mimari özellikleri ve iletken kompozit gözenekli amorf karbon üretimi için geniş uygulama olanakları nedeniyle araştırmaların önemli ölçüde ilgisini çekmiştir (Eddaoudi vd., 2001; Slater ve Cooper, 2015). MOF'lardan doğrudan piroliz yoluyla oluşturulan karbonlar sıklıkla mikro gözeneklerin hakim olduğu mimariler sergiler, bu da kütle transferini sınırlayarak ve mikro gözenekler içindeki aktif alanlara erişim sağlayarak reaksiyon kinetiğini önemli ölçüde geciktirir. MOF türevi karbonların LIB'lerdeki uygulama potansiyelini artırmak için, son çalışmalar MOF'lardan hiyerarşik gözenekli karbonlar hazırlamaya odaklanmıştır (Zhang vd., 2014). MOF'lardan üretilen karbonlarla ilgili önceki makalelerin çoğu, doğrudan piroliz yoluyla gözenekli karbonlar oluşturmaya çalışmıştır. Bitişik MOF partikülleri arasında kaçınılmaz olarak ilave C-C veya C-N bağlarının oluşmasının bir sonucu olarak, yüksek sıcaklıkta tavlama, nanopartiküllerin geri dönüşü olmayan bir füzyonuna/agregasyonuna ve MOF'ların kısmi morfolojik çöküşüne neden olur. Bu stratejiler arasında, karbon gibi iletken malzemelerle nano yapılandırma ve hibridizasyon güvenilir ve öne çıkan yöntemler haline gelmiştir (Li ve Zhi, 2018; Reddy vd., 2012). Nano boyutlu metal ve karbon parçacıkları içeren bir malzeme çok etkilidir çünkü nano boyutlu karbon sadece nano boyutlu metallerin ve alaşımların hakim genişlemesinin neden olduğu gerilmeyi hafifletmekle kalmaz, aynı zamanda hızlı yük ve iyon transferini kolaylaştırmak için bir malzemenin iletkenliğini de artırabilir. Karbon nanotüpler, grafen ve amorf karbon gibi çeşitli karbon malzemeler bu bağlamda önemli ölçüde geliştirilmiş elektrokimyasal performansa sahip karbon kompozitler, metaller, metal oksitler ve alaşımlar üretmek için kullanılmıştır (Flahaut vd., 2000).

1.6. Validasyon

Validasyon, 1978 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde geliştirilmiş bir kavramdır (Lavanya vd., 2013). Metod validasyonu, ürünün (ekipmanın) amaçlanan analitik uygulamalar için gereklilikleri karşılayacağına dair yüksek düzeyde güvence sağlayan belgelenmiş kanıt oluşturma sürecidir (Tangri ve Rawat, 2012).

1.6.1. Analitik Validasyon Parametreleri

Analitik method validasyonu, çeşitli performans karakteristiklerini değerlendirerek gerçekleştirilir. Bu karakteristikler, yöntemin güvenilirliği ve doğruluğu hakkında detaylı bilgi sağlar. Method validasyonu için çeşitli parametreler şunlardır:

-Doğruluk (Accuracy)

-Kesinlik (Precision)

– Tekrarlanabilirlik ve Yeniden Üretilebilirlik

-Doğrusalık (Linearity)

-Çalışma Aralığı (Range)

-Teşhis Limiti (LOD - Limit of Detection)

-Tayin Limiti (LOQ - Limit of Quantitation)

-Seçicilik / Özgüllük (Selectivity / Specificity)

-Sağlamlık, Kararlılık (Robustness)

-Tutarlılık (Ruggedness)

-Geri Kazanım (Recovery)

-Duyarlık (Sensitivity)

Bu tez çalışması kapsamında 2017 ve 2019 yıllarında FDA onayı almış Niraparib ve Erdafitinib ilaç etken maddelerinin farmasötik dozaj formlarından ve biyolojik numunelerden miktar tayini için ekonomik, duyarlı, hassas ve güvenilir analizler sağlayan yeni elektrokimyasal sensörlerin geliştirilmesi gaye edinilmiştir.

Yapılan literatür taramaları neticesinde, seçilen antineoplastik ilaç etken maddelerine dair elektrokimyasal bir çalışmanın gerçekleştirilmemiş olduğu saptanmıştır. Bu durum, geliştirdiğimiz yöntemlerin özgün niteliğini vurgulamakla birlikte, klinik ortamda bu ilaç etken maddelerinin hızlı ve güvenilir analizine yönelik yapılan çalışmaların diğer

araştırmalara ışık tutması açısından da büyük önem taşımaktadır. Ayrıca, bu çalışmanın, yeni analiz yöntemleri ve sensör teknolojilerinin geliştirilmesine yönelik ilerleyen süreçlerde önemli bir referans teşkil edeceği düşünülmektedir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Cihazlar, Gereçler ve Elektrotlar

Bu bölümde tez çalışması kapsamında elektrokimyasal deneylerde kullanılan cihazlar (Çizelge 2.1), gereçler (Çizelge 2.2) ve elektrotlar (Çizelge 2.3) detaylandırılmıştır.

Çizelge 2.1. Deneylerde kullanılan cihazlar

Cihazlar	**Marka-Model**
Elektrokimyasal analizör	MetrohmAutolab PGSTAT 128N
Isıtıcılı manyetik karıştırıcı	Heidolp MR Hei-Standard
Hassas terazi	Radwag AS 220 R.2
pH metre	Hanna Instruments Edge
Vorteks	VelpScientifica
Ultrasonik banyo	Bandelin Sonorex
Santrifüj	Thermo Electron Corp. MicroCL 17R
Otomatik mikro pipet	Thermo Fisher Scientific Finnpipette
Sonikatör	Fisherbrand Q500
Ultra saf su cihazı	Millipore Milli-Q sistem

Çizelge 2.2. Deneylerde kullanılan gereçler

Gereçler
Cam balonjojeler (10 mL, 25 mL, 50 mL, 100 mL, 500 mL, 1 L)
Deney tüpleri
Mikro pipet uçları
Manyetik balık
Elektrot yüzeyi parlatma cilalama işlemi için kullanılan pedler
Çeşitli hacimlerde şırıngalar
Havan ve havan eli
PTFE şırınga filtresi (0,45 µm)
Teflon manyetik plaka
Çeşitli hacimlerde cam beherler, mezür

Çizelge 2.3. Deneylerde kullanılan elektrotlar

Kullanım	**Elektrotlar**	**Marka-Model**
Çalışma elektrodu	Camsı karbon elektrot Modifiye elektrot	BASi®- MF 2012
Referans elektrot	Ag/AgCl (3M KCl)	BASi®- MF 2052
Karşıt elektrot	Pt tel	BASi®- MW 1032

2.2. Kimyasallar

Deneylerde kullanılan tüm kimyasal malzemeler, analitik saflık derecesinde olup, herhangi bir ön saflaştırma işlemine tabi tutulmaksızın doğrudan kullanılmıştır (Çizelge 2.4).

Çizelge 2.4. Deneylerde kullanılan kimyasal maddeler

Kimyasal	Formül	Firma
Niraparib	$C_{19}H_{20}N_4O$	Merck
Erdafitinib	$C_{25}H_{30}N_6O_2$	Selleckchem
Bizmut (III) oksit	Bi_2O_3	Sigma-Aldrich
Rutenyum (IV) oksit	RuO_2	Sigma-Aldrich
Asetik asit	CH_3COOH	Sigma-Aldrich
Fosforik asit	H_3PO_4	Sigma-Aldrich
Borik asit	H_3BO_3	Sigma-Aldrich
Potasyum klorür	KCl	Sigma-Aldrich
Disodyum hidrojen fosfat	Na_2HPO_4	Sigma-Aldrich
Sodyum dihidrojen fosfat	NaH_2PO_4	Sigma-Aldrich
Potasyum dihidrojen fosfat	KH_2PO_4	Sigma-Aldrich
Hidroklorik asit	HCl	Merck
Sodyum hidroksit	NaOH	Merck
Ferrisiyanür	$[Fe(CN)_6]^{3-}$	Sigma-Aldrich
Ferrosiyanür	$[Fe(CN)_6]^{4-}$	Sigma-Aldrich
Metanol	CH_4O	Merck
Etanol	CH_3CH_2OH	Merck
Parasetamol	$CH_3CONHC_6H_4OH$	Sigma-Aldrich
Potasyum klorür	KCl	Sigma-Aldrich
Potasyum nitrat	KNO_3	Sigma-Aldrich
L-metiyonin	$CD_3SCH_2CH_2CH(NH_2)CO_2H$	Merck
L-arjinin	$C_7H_{16}N_4O_2 \cdot C_2H_4O_2$	Sigma-Aldrich
Sodyum sülfat	Na_2SO_4	Sigma-Aldrich
Dopamin	$(HO)_2C_6H_3CH_2CH_2NH_2 \cdot HCl$	Sigma-Aldrich
Ürikasit	$C_5H_4N_4O_3$	Sigma-Aldrich
D-glikoz	$C_6H_{12}O_6$	Sigma-Aldrich
Askorbik asit	$C_6H_8O_6$	Sigma-Aldrich
Amonyum asetat	CH_3COONH_4	Merck

2.3. İlaç Etken Maddeleri

Deneylerde kullanılan ilaç etken maddeleri ve farmasötik dozaj formları Çizelge 2.5'te detaylı olarak yer almaktadır.

Çizelge 2.5. Analizi yapılan ilaç etken maddeleri

Etken madde	Firma	Müstahzar	Dozaj formu	Etken madde miktarı
Niraparib	Glaxosmithkline	Zejula®	Kapsül	100 mg/Kapsül
Erdafitinib	Johnson&Johnson	Balversa®	Tablet	4 mg/Tablet

2.4. Elektrokimyasal Analizlerde Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması

Tüm çözelti hazırlama işlemleri 18,2 MΩ öz dirençli Millipore suyu kullanılarak ve tüm deneyler aynı sıcaklıkta (~ 24 °C) gerçekleştirildi.

2.4.1. Etken Maddelerin Standart Stok Çözeltilerinin Hazırlanması

Niraparib, suda çözünür özellikte olup, $1{,}00\times10^{-3}$ M derişimde 10 mL hacminde stok çözeltisinin hazırlanması amacıyla, belirlenen miktarda standart madde hassas bir şekilde tartılarak balonjoje içinde ultra saf su ile 10 mL'ye tamamlanmıştır.

Erdafitinib'in $1{,}00\times10^{-3}$ M derişimde 10 mL hacminde stok çözeltisinin hazırlanması amacıyla, belirlenen miktarda standart madde hassas bir şekilde tartılarak balonjoje içinde metanol:ultra saf su karışımı (1:1) ile 10 mL'ye tamamlanmıştır. %50 metanol oranı elektrokimyasal ölçümler için hazırlanan çözeltilerde sabit tutulmuştur.

2.4.2. Tampon Çözeltilerinin Hazırlanması

Elektrokimyasal deneylerde kullanılan tampon çözeltilerinin seçiminde, analit ile reaksiyona girerek çökelme gibi istenmeyen etkileşimlere yol açmayan ve farklı pH aralıklarında çalışma olanağı sağlayan çözeltiler tercih edilmiştir. Bu tamponların farklı pH değerleri, 2,0 M NaOH ve 2,0 M HCl yardımıyla ayarlandı.

Britton-Robinson Tamponu (pH 2,0-10,0): Çözeltiyi oluşturan borik asit, fosforik asit, potasyum klorür ve asetik asit bileşenlerinin tartılarak ultra saf suda çözünmesiyle hazırlandı.

Fosfat Tamponu (pH 2,0-10,0): Çözeltiyi oluşturan Na_2HPO_4 ve KH_2PO_4 bileşenleri tartılarak balon jojeye aktarıldı ve ultra saf su ile tamamlanarak çözünmesi sağlandı.

Asetat Tamponu (pH 4,0-5,0): Amonyum asetat hassas terazide ölçülüp balon jojeye aktarıldı ve gerekli hacimdeki asetik asit de aktarılarak balon jojede ultra saf su ile tamamlandı.

2.4.3. $K_3[Fe(CN)_6]$ Çözeltilerinin Hazırlanması

Tez çalışması kapsamında geliştirilen sensörlerin elektrokimyasal aktivitelerinin incelenmesi amacıyla DV ve EIS deneylerinde kullanılmak üzere 0,1 mM KCl çözeltisi içeren 5,0 mM $[Fe(CN)_6]^{3-/4-}$ çözeltisi hazırlanmıştır.

2.4.4. Girişim Maddelerinin Hazırlanması

Tez çalışması kapsamında NRP ve ERD'nin tayini için geliştirilen sensörlerin etken madde cevabını etkileyebilecek AA, UA, D-G, KNO_3, parasetamol, KCl, L-A, L-M, Na_2SO_4 gibi farklı girişim maddelerinin çözeltileri ultra saf su içerisinde 0,01 M olarak hazırlandı.

2.4.5. Kapsül ve Tablet Numunelerinin Hazırlanması

Her biri 100 mg olarak etiketlenen 5 Zejula® kapsülü birleştirildi ve ortalama ağırlık belirlendikten sonra bir havan ve tokmak kullanılarak ince bir toz haline getirildi. 3,2 mg NRP'ye karşılık gelen tam numune miktarı tartıldı ve suda çözüldü. Daha sonra vorteksle karıştırıldı ve Ultrasonikasyon gerçekleştirildi. Elde edilen çözelti daha sonra 0,45 µM PTFE membran filtreden süzüldü ve istenen konsantrasyonu elde etmek için pH 5'te fosfat tampon ile seyreltildi.

Her biri 4,0 mg aktif bileşen içeren 5 BALVERSA® tablet titizlikle tartıldı ve ardından homojenizasyona tabi tutuldu. Ortalama tablet ağırlığı, titiz bir hesaplama süreciyle doğru bir şekilde belirlendi. 1,0 mM'lik bir tablet çözeltisinin hazırlanması için, bu homojenleştirilmiş tozun belirli bir miktarı hassas terazi ile tartılarak alındı, ardından deiyonize su ve metanolde (1:1) çözüldü. Elde edilen bu dispersiyon daha sonra 30 dakikalık bir ultrasonik banyo işlemine tabi tutuldu. Elde edilen çözelti, 0,45 µm PTFE filtreden geçirilerek B-R tamponu (pH 6,0) ile seyreltildi.

2.4.6. İdrar Numunelerinin Hazırlanması

Bir gönüllüden alınan idrar örneği önce 0,45 µM PTFE membrane filter kullanılarak süzüldü. İlaç etken maddelerini içeren idrar örneğini hazırlamak için, filtrelenmiş idrara bilinen bir konsantrasyonda ilaç etken madde çözeltisi eklendi. Karışım daha sonra 10 saniye boyunca vortekslendi ve ardından bileşiğin biyolojik matris içinde düzgün dağılmasını ve bütünleşmesini sağlamak için 10 dakika boyunca ultrasonikasyona tabi tutularak ölçüme hazır hale getirildi. Bu işlem Niraparib ve Erdafitinib ilaç etken maddeleri için ayrı ayrı gerçekleştirilmiştir.

2.5. Çalışma Elektrotlarının Temizlenmesi ve Parlatılması

Temiz bir çalışma elektrot yüzeyi sağlamak için CKE 3 dakika boyunca 0,03 mm alumina süspansiyonu kullanılarak parlatıldı. Daha sonra, etanol:deiyonize su (1:3) (h:h) karışımı ile iyice durulandı. Temizlenen elektrot daha sonra 10 dakika boyunca 24 °C'lik kontrollü bir ortam sıcaklığında kurumaya bırakıldı. Bu haliyle yüzeyinde istenmeyen moleküllerden arındırılmış olan elektrot yeni modifikasyon işlemi için temiz, parlak ve düzgün bir yüzeye sahip olmuştur.

2.6. Modifiye Çalışma Elektrotlarının Hazırlanması

2.6.1. RuO_2-Bi_2O_3/CKE'nin Hazırlanması

Ultra saf suda çözülerek 1 mg/ml konsantrasyonda hazırlanan RuO_2 ve Bi_2O_3 kompozit parçacıklarının homojenliğini ve uygun dağılımını sağlamak için bu süspansiyon 30 dakika boyunca ultrasonik karıştırmaya tabi tutuldu. Bu işlemin ardından 6,0 µL (1:1, h/h)'lik kompozit karışımı önceden temizlenmiş CKE yüzeyine pipet yardımıyla bırakıldı. Elektrodun ortam koşullarında 10 dk (24 °C) kurumasına izin verildikten sonra elektrot yüzeyinde tutarlı bir membran oluşumu elde edildi.

2.6.2. NPCS/CKE'nin Hazırlanması

2.6.2.1. ZIF-12 Sentezi

2 mM benzimidazol ile 1 mM NH_3 ve 1 mM kobalt asetat tetrahidrat ($(CH_3COO)_2Co.4H_2O$) iki adet 10 mL'lik metanol-toluen (3:1 mol%) çözeltisinde dağıtılmıştır. Bu iki süspansiyon daha sonra birleştirilmiş ve oda sıcaklığında üç saat boyunca hızlıca karıştırılmıştır. Mor tozlar, metanol ile santrifüjlenmiş ve ardından 60 °C'de bir gece boyunca vakum altında kurutulmuştur. Elde edilen son ürün mor renkli bir toz olarak gözlemlenmiştir.

2.6.2.2. N-Katkılı Poröz Karbon Tabaka'nın Hazırlanması

Bir gram ZIF-12, beş gram aşırı doygun tuz çözeltisi içinde sürekli karıştırılarak 24 saatten uzun süre bekletilmiştir. Tuz tamamen yeniden kristalleştikten sonra, sıcaklık yavaşça 80 °C'ye yükseltilmiş ve bir su banyosunda tutulmuştur. 60 °C'de on saat süren vakum kurutma işleminin ardından, kurutulmuş toz, 800 °C'de Ar gazı akışında 2 °C/dakika ısınma hızında üç saat boyunca işleme tabi tutularak son ürün elde edilmiştir. Ürün, deiyonize su ile yıkama, filtrasyon ve 120 °C'de kurutma işlemlerinden geçirilmiştir. Elde edilen ürünler, N-katkılı poröz karbon tabaka (NPCS) olarak adlandırılmıştır.

2.6.2.3. Modifiye CKE Elektrodun Hazırlanması

0,5 mg/mL konsantrasyonda NPCS bileşiklerini içeren, ultra saf suda çözülmüş homojen bir süspansiyonun 6,0 µL'lik kısmı, CKE'nin pürüzsüz yüzeyine dikkatle damlatılmıştır. Bu kaplama işleminin ardından, NPCS/CKE olarak adlandırılan modifiye edilmiş elektrot, oda sıcaklığında doğal kuruma sürecine bırakılmıştır. Solvent tamamen buharlaştıktan sonra, NPCS/CKE elektrodu bir dizi elektrokimyasal testin gerçekleştirilmesi amacıyla bir elektrokimyasal hücreye yerleştirilmiştir.

2.7. Deneysel Çalışmalarda Kullanılan Elektrokimyasal Yöntemler

Hem CKE hem de modifiye elektrotların elektrokimyasal özellikleri, Niraparib ve Erdafitinib tayini için ayrı deneylerde diferansiyel puls voltametrisi (DPV), dönüşümlü

voltametri (DV) ve elektrokimyasal impedans spektroskopisi (EIS) teknikleri kullanılarak incelenmiştir.

2.7.1. Diferansiyel Puls Voltametrisi

NRP ve ERD'nin analizi için geliştirilen sensörlerin analitik performansının değerlendirilmesi, optimum koşulların belirlenmesi, kalibrasyon eğrilerinin çizilmesi, tekrarlanabilirlik, tekrar üretilebilirlik, girişim çalışmaları için DPV yöntemi kullanılmıştır.

2.7.2. Dönüşümlü Voltametri

NRP ve ERD'nin analizi için geliştirilen sensörlerdeki modifiye edici ajanların pik akımı üzerindeki etkisini incelerken, tarama hızının etken maddelerin voltametrik yanıtları üzerindeki etkisini incelerken ve optimum koşullar altında elektrot yüzeylerinde meydana gelen reaksiyonların türü ve elektron transferi hakkında bilgi edinmek amacıyla DV yöntemi kullanılmıştır.

2.7.3. Elektrokimyasal İmpedans Spektroskopisi

Bu yöntem ile NRP ve ERD'nin analizi için geliştirilen sensörlerin elektrokimyasal karakterizasyonunu belirlemek için 0,1 mM KCl çözeltisi içeren 5,0 mM $[Fe(CN)_6]^{3-/4-}$ çözeltisi kullanılmıştır.

3. BULGULAR

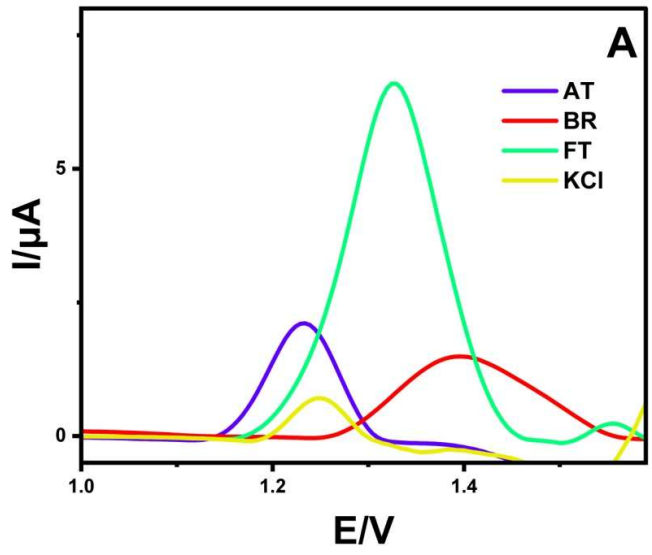
3.1. Niraparib'e Ait Bulgular

3.1.1. Optimizasyon

RuO_2-Bi_2O_3/CKE'nin hassasiyetini en üst düzeye çıkarmak için, çeşitli parametrelerin etkisi araştırılmış ve optimize edilmiştir. Bu parametreler arasında destekleyici elektrolitin türü ve pH'ı, nanokompozit konsantrasyonu ve hacmi yer almaktadır. Sürecin ayrıntıları aşağıdaki alt bölümlerde ele alınmıştır.

3.1.1.1. Tampon Çözeltisinin Belirlenmesi

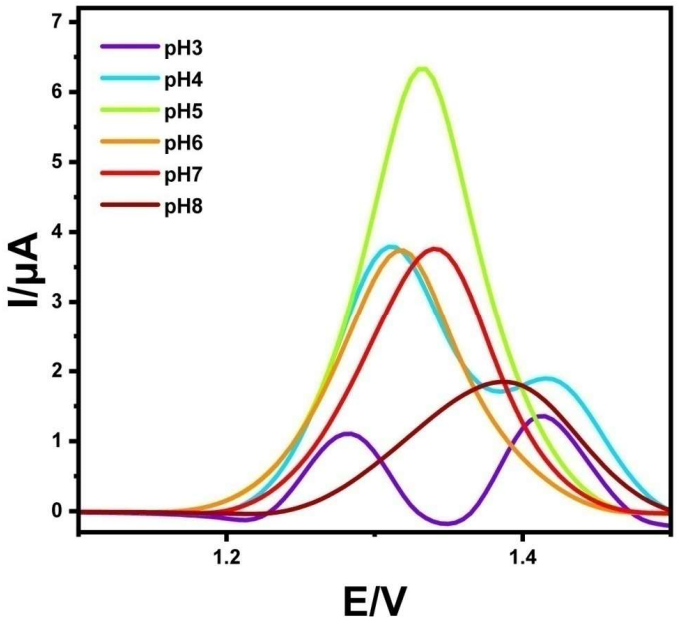
Destekleyici elektrolit, elektrokimyasal davranış üzerinde önemli bir rol oynayan temel bir bileşendir. Fosfat tamponu (FT) (pH 5,0), asetat tamponu (AT) (pH 5,0), Britton-Robinson (BR) tamponu (pH 2,0) ve potasyum klorür (KCl) (pH 7,0)gibi çeşitli elektrolitler, 10^{-4} M NRP ile diferansiyel puls voltametrisi (DPV) kullanılarak test edilmiştir (Şekil 3.1). Analiz sonucunda, pH 5,0'teki FT tamponu en yüksek pik akımını ve ideal pik şekillerini sağlamış, dolayısıyla tüm deneyler için seçilmiştir.



Şekil 3.1. Destekleyici elektrolitin 10^{-4} M NRP'nin pik akımları üzerindeki etkisi

3.1.1.2. Tampon pH'nın Belirlenmesi

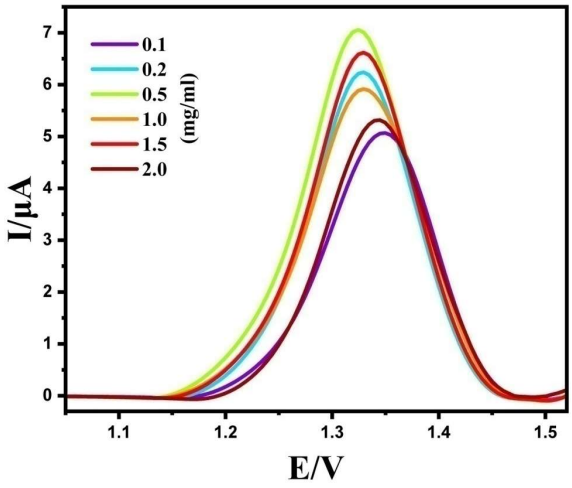
Voltametrik çalışmalarda pH değeri çok önemlidir. NRP'nin elektrokimyasal davranışı üzerindeki fosfat tampon pH'ının etkisini incelemek amacıyla pH değeri kademeli olarak 3,0'ten 8,0'e yükseltilmiştir (Şekil 3.2). pH 5,0'e kadar çift pik akımları kaydedilirken, bu seviyeden sonra pik akımı değerleri azalmıştır. Bu durum, NRP'nin yüzey adsorpsiyonunda pH 5,0'in üzerinde meydana gelen bir azalmaya bağlanabilir. Sonuç olarak, optimum pH değeri 5,0 olarak belirlenmiştir.



Şekil 3.2. Farklı pH seviyelerinin (3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0) 10^{-4} M NRP'nin pik akımları üzerindeki etkisi

3.1.1.3. Kaplama Materyalinin Konsantrasyonunun Belirlenmesi

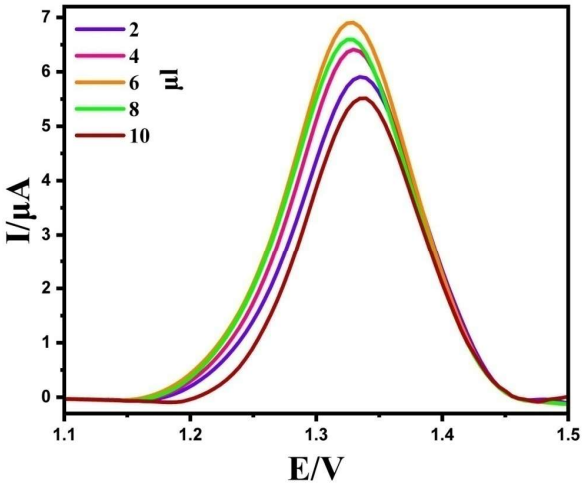
Kompozit konsantrasyonunun elektrot yüzeyi üzerindeki etkisi 0,1–2,0 mg/mL aralığında incelenmiştir. En yüksek pik akımı, 0,5 mg/mL konsantrasyonunda elde edilmiştir. Ancak, bu değerin üzerindeki konsantrasyonlar, bağlanma bölgelerinin agregasyonu veya kaplanması sonucu kullanılabilir yüzey alanını azaltarak elektrot performansını düşürmüş olabilir (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. Fosfat tamponu (pH 5,0) içerisinde RuO_2-Bi_2O_3 kompozitinin konsantrasyonunun 10^{-4} M NRP'nin pik akımları üzerindeki etkisi

3.1.1.4. Kaplama Materyalinin Miktarının Belirlenmesi

Elektrot yüzeyindeki kompozit miktarının etkisi, 2,0–10,0 µL aralığında detaylı bir şekilde incelenmiştir. 6,0 µL kompozit kullanıldığında en iyi elektrokimyasal yanıt elde edilmiştir (Şekil 3.4). Bu miktarın artırılmasıyla, modifiye edici tabakanın elektrot yüzeyine yapışma kapasitesi azalır ve bu durum analitin difüze olma yeteneğini engeller ve hassasiyeti düşürür. Sonuç olarak, modifiye CKE'nin hassasiyeti ciddi şekilde düşer. Bu nedenle, 6,0 µL, ideal kompozit hacmi olarak belirlenmiştir.

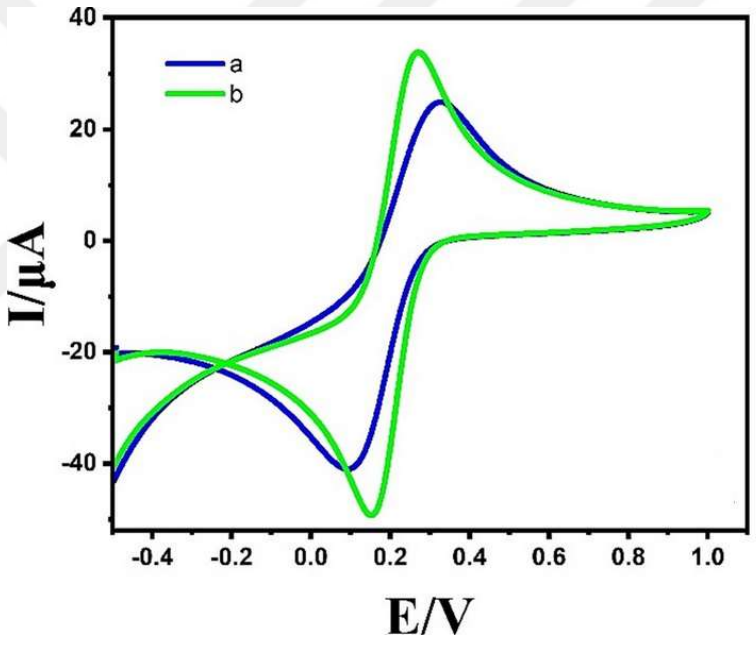


Şekil 3.4. Fosfat tamponu (pH 5,0) içerisinde RuO_2-Bi_2O_3 kompozitinin miktarının 10^{-4} M NRP'nin pik akımları üzerindeki etkisi

3.1.2. RuO_2-Bi_2O_3/CKE'nin Elektrokimyasal Karakterizasyonu

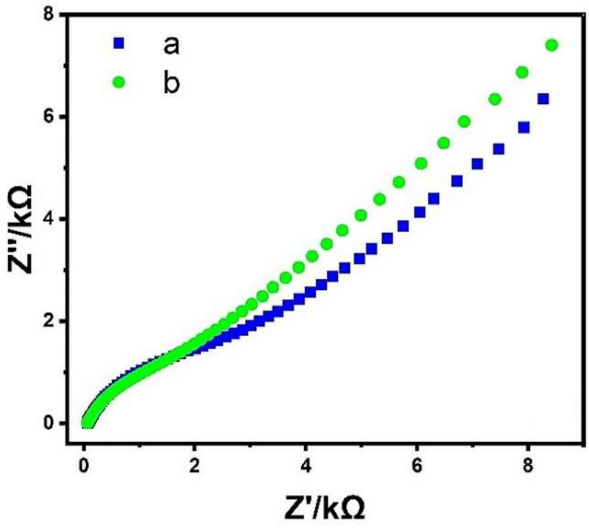
RuO_2-Bi_2O_3/CKE sensörünün elektrokimyasal karakterizasyonu 0,1 mM KCl çözeltisi içeren 5,0 mM $[Fe(CN)_6]^{3-/4-}$ çözeltisi kullanılarak DV ve EIS teknikleri ile incelenmiştir.

Yalın CKE ve RuO_2-Bi_2O_3/CKE kullanılarak, -0,5 ile +1,0 V arasında bir potansiyel aralığında ve sabit 50 mV/s tarama hızıyla yapılan taramalar sonucunda, DV verileri elde edilmiş ve kayıt altına alınmıştır (Şekil 3.5). Pik potansiyeli farkları (ΔEp), yalın CKE için 0,2197 V, RuO_2-Bi_2O_3/CKE için ise 0,1123 V olarak ölçülmüştür. Bu durum, bimetal oksit nanopartiküllerinin yüksek iletkenliği sayesinde elektrot modifikasyonunun elektron taşınımını ve elektrokimyasal aktiviteyi artırabileceğini göstermektedir.



Şekil 3.5. 0,1 mM KCl içeren 5,0 mM $[Fe(CN)_6]^{3-/4-}$ çözeltisi ortamında yalın CKE (—a) ve RuO_2-Bi_2O_3/CKE (— b) için kaydedilen DV'ler (taramahızı: 50 mV/s)

Elektrokimyasal davranışların daha kapsamlı bir şekilde incelenmesinde, DV yöntemini tamamlayan EIS yöntemi kullanılmış ve elde edilen Nyquist eğrileri gösterilmiştir (Şekil 3.6). Bu yöntemde, elektrotların yük transfer direnci (Rct) değerleri karşılaştırılarak elektrot-elektrolit arayüzündeki elektron transferine olan direnç değerlendirilir. (Ashakirin vd., 2022) Yapılan ölçümlerde, yalın CKE için Rct değeri 5560,1 Ω olarak tespit edilirken, RuO_2-Bi_2O_3/CKE'ninRct değeri 3331,3 Ω'a düşmüştür. Bu sonuçlar, elektrot modifikasyonun impedansı azalttığını ve yüzey iletkenliğini artırdığını göstermektedir.



Şekil 3.6. 0,1 mM KCl içeren5,0 mM $[Fe(CN)_6]^{3-/4-}$ çözeltisi ortamında yalın CKE (a) ve RuO_2-Bi_2O_3/CKE (b) için kaydedilen EIS eğrileri (Frekans aralığı: 100000 den 0,1 Hz'e, genlik: 0,01 V, uygulanan potansiyel: 0,1 V)

3.1.2.1. CKE ve RuO_2-Bi_2O_3/CKE'nin Elektroaktif Yüzey Alanlarının Hesaplanması

Yalın CKE ve RuO_2-Bi_2O_3/CKE'nin elektroaktif yüzey alanları, tez çalışmasının bir parçası olarak incelenmiş ve bu hesaplamalarda Randles-Sevcik eşitliğinden yararlanılmıştır. Randles-Sevcik eşitliği:

$$Ipa = 2{,}69 \times 10^5 n^{3/2} AD^{1/2} Cv^{1/2} \quad (3.1)$$

Ipa: Pik akımı (A)

n: Aktarılan elektron sayısı

A: Elektroaktif yüzey alanı (cm^2)

D: Difuzyon sabiti ($cm.s^{-1}$)

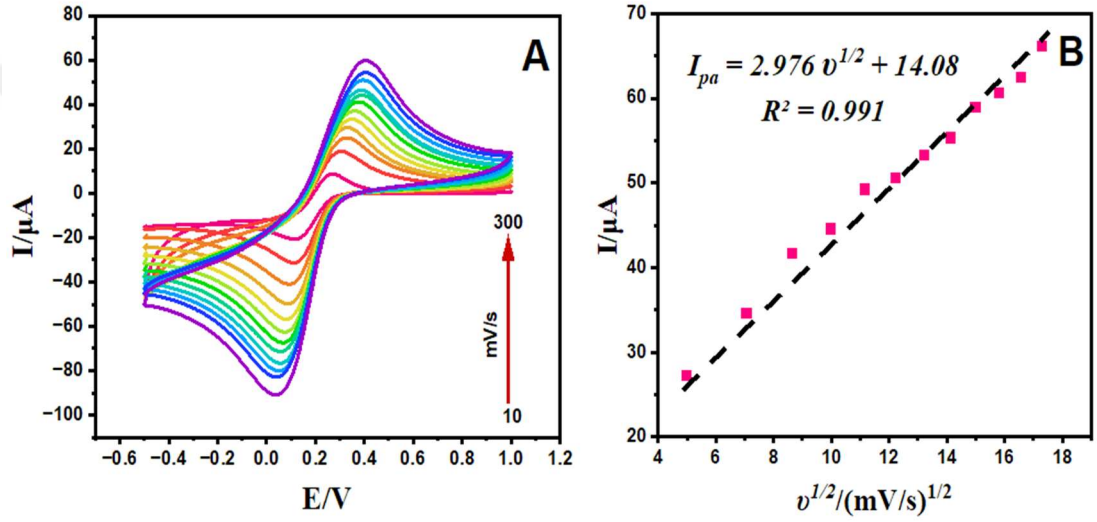
C: Konsatrasyon (mol/cm^3)

v: Tarama hızı (mV/s)

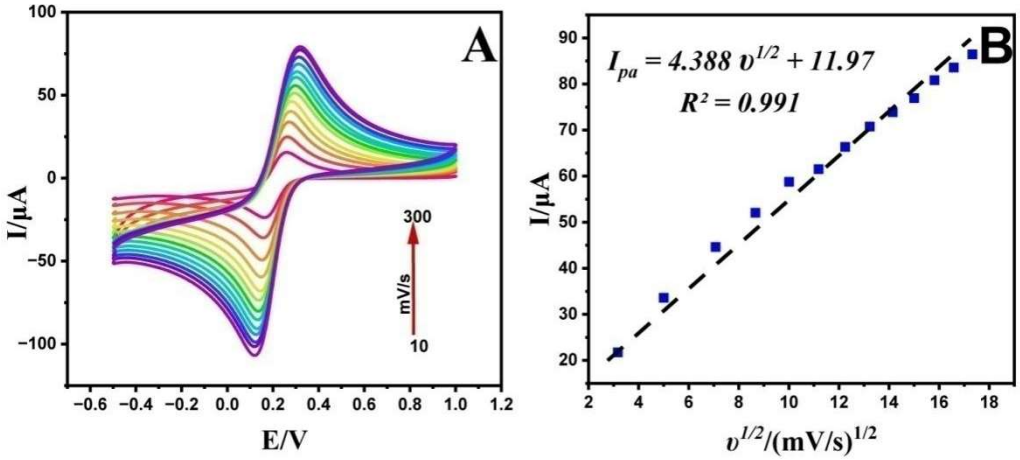
şeklinde tanımlanmaktadır. (Skoog vd., 1996)

Yalın CKE (Şekil 3.3) ve RuO_2-Bi_2O_3/CKE'nin (Şekil 3.4) 0,1 mMKCl içeren 5,0 mM $[Fe(CN)_6]^{3-/4-}$ çözeltisi ortamında farklı tarama hızlarında (10, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300 mV/s) elde edilen DV'leri ve bu voltamogramların anodik pik akımı değerlerinin, tarama hızının karekköküne karşı grafiği oluşturulmuştur.

Randles-Sevcik eşitliğinde D değeri için $7{,}6x10^{-6}$ $cm.s^{-1}$, n ise 1 olarak kullanılmış ve hem yalın hem de RuO_2-Bi_2O_3/CKE için elde edilen eğrilerin eğimlerinden yararlanılarak elektroaktif yüzey alanları yalın CKE için 0,0854 cm^2, RuO_2-Bi_2O_3/CKE için 0,1260 cm^2 olarak hesaplanmıştır.



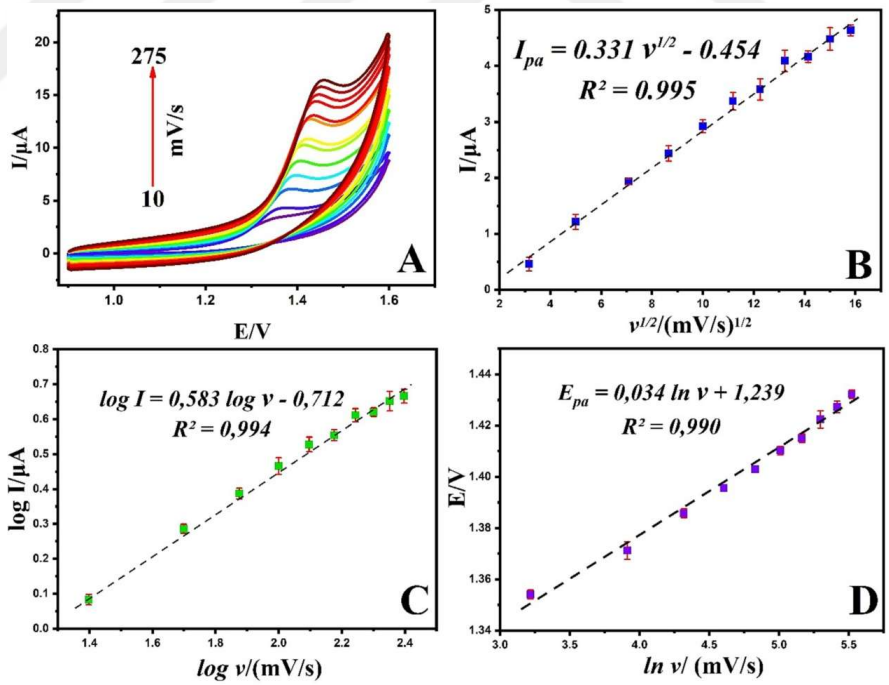
Şekil 3.7. 0,1 mM KCl içeren 5,0 mM [Fe(CN)6]3−/4− çözeltisi ortamında yalın CKE için farklı tarama hızlarında (10→300 mV/s) kaydedilen DV'ler (A), Anodik pik akımının, tarama hızının karekköküne karşılık gelen değerlerin grafiği (B).



Şekil 3.8. 0,1 mM KCl içeren 5,0 mM $[Fe(CN)_6]^{3-/4-}$ çözeltisi ortamında RuO_2-Bi_2O_3/CKE için farklı tarama hızlarında (10→300 mV/s) kaydedilen dönüşümlü voltamogramları (A), Anodik pik akımının, tarama hızının karekköküne karşılık gelen değerlerin grafiği (B).

3.1.2.2. CKE ve RuO_2-Bi_2O_3/CKE Üzerinde Tarama Hızı Çalışması

RuO_2-Bi_2O_3/CKE yüzeyinde 10^{-4} M NRP'nin elektrokimyasal reaksiyon sürecini keşfetmek için pik akımı ve tarama hızı arasındaki ilişki incelenmiştir. Tarama hızının NRP pik akımları ve potansiyelleri üzerindeki etkisi, 10 ile 275 mV/s tarama hızlarıyla elde edilen DV'ler kullanılarak değerlendirilmiştir (Şekil 3.5). Anodik pik akımı (Ipa) ile tarama hızının karekökü ($\upsilon^{1/2}$) arasında doğrusal bir korelasyon tespit edilmiştir (Ipa = 0,331 $\upsilon^{1/2}$ – 0,454 (R^2 = 0,995)). Bu bulgu, reaksiyonun öncelikle difüzyon kontrollü olduğunu (Karimi-Maleh vd., 2016) ve analit iyonlarının elektrot yüzeyine adsorbe olmadığını göstermektedir. Pik akımlarının logaritmasının, tarama hızlarının logaritmasına bağlı olarak doğrusal bir ilişki sergilediği gözlemlenmiştir (log Ip = 0,583 log υ – 0,712 (R^2 = 0,994)). Log Ip'nin log υ'ye göre eğiminin 0,5'e yakın olması, teorik beklentilerle uyumlu bir doğrulama sağlamaktadır. Tarama hızının artmasıyla, oksidasyon pik potansiyelinin (Epa) pozitif yönde kayması, sürecin geri dönüşümsüz bir reaksiyon olduğunu ortaya koymaktadır (Karimi-Maleh vd., 2018). Epa ve $ln\ v$ arasında doğrusal bir ilişki vardır (Epa = 0,034 $ln\ v$ + 1,239 (R^2 = 0,990)).



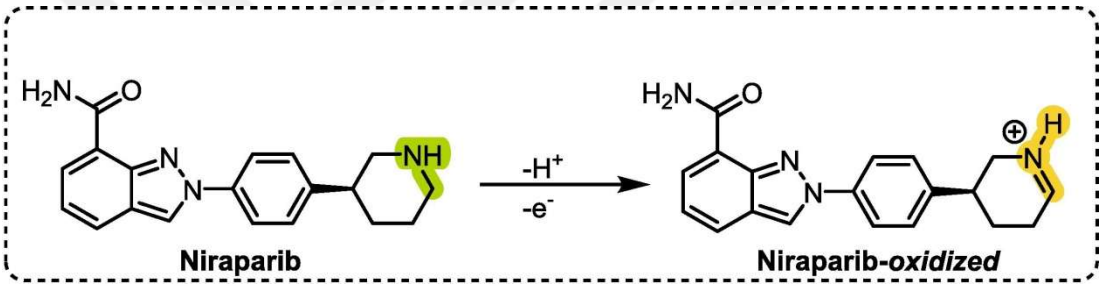
Şekil 3.9. Farklı tarama hızlarında (10→275 mV/s) 0,1 M pH 5,0 FT tamponunda 10^{-4} M NRP'nin RuO_2-Bi_2O_3/CKE üzerinde kaydedilen dönüşümlü voltamogramları (A), Anodik pik akımının, tarama hızının karekköüne karşılık gelen değerlerin grafiği (B), Anodik pik akımının logaritmasının (log $\boldsymbol{Ip}$) tarama hızının logaritmasına (log υ) karşı grafiği (C), Oksidasyon pik potansiyeli değerlerinin tarama hızının doğal logaritması değerlerine ($\boldsymbol{lnv}$) karşı grafiği (D)

Tersinmez bir elektrot reaksiyonu için Epa, Laviron eşitliği ile reaksiyon sırasında kaç elektron alışverişinin gerçekleştiğini belirlemek için kullanılmıştır.

$$Epa = E^0 + \left(\frac{RT}{anF}\right) ln\left(\frac{RTK^0}{anF}\right) + \left(\frac{RT}{anF}\right) ln\, v \qquad (3.2)$$

Epa: Pik potansiyeli, E^0: Formal gerilim, R: Gaz sabiti (8,314 J K^{-1}.mol^{-1}), T: Sıcaklık (298 ^{0}K), α: Yük transfer katsayısı, n: Transfer edilen elektron sayısını, F: Faraday sabiti (96 485 C.mol^{-1}), v: Tarama hızı şeklinde ifade edilmektedir.

Tahminlere göre (Tan vd., 2020), NRP'nin elektro oksidasyon reaksiyonu sırasında 1,07 (~1) elektron taşınmıştır. RuO_2-Bi_2O_3/CKE üzerindeki NRP oksidasyonunun potansiyel mekanizması Şekil 3.6'da özetlenmiştir.



Şekil 3.10. NRP'nin öngörülen oksidasyon reaksiyonu (Tan vd., 2020)

3.1.3. CKE ve RuO_2-Bi_2O_3/CKE üzerinde Niraparib'in Elektrokimyasal Yanıtı

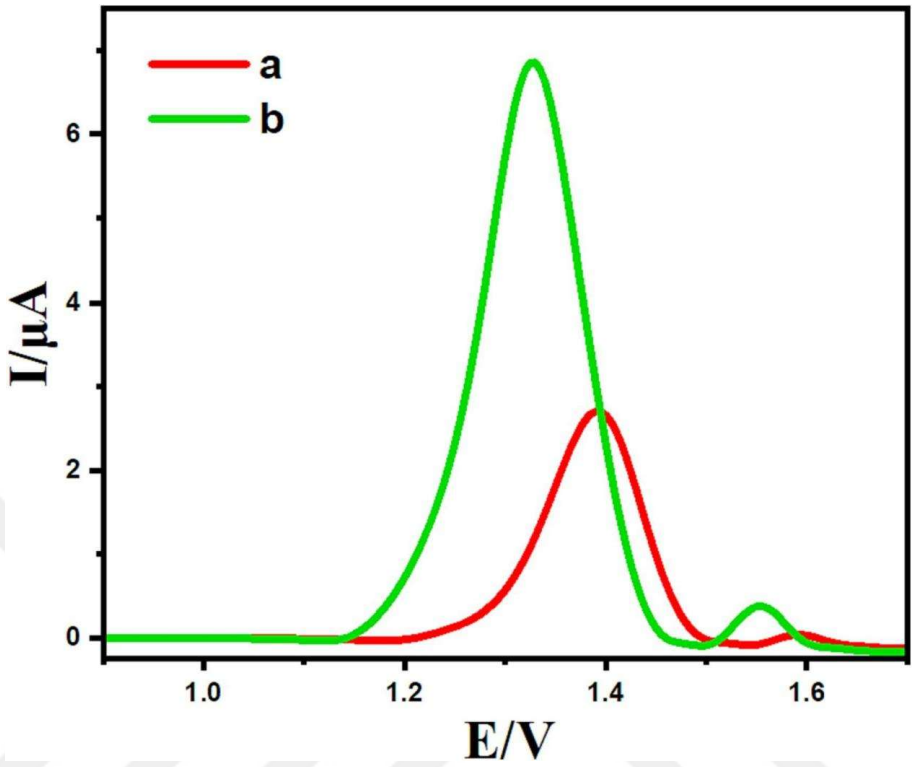
pH 5,0'te 0,1 mg/ml FT çözeltisi içerisindeki 10^{-4} M NRP'nin elektrokimyasal tayini için yalın ve modifiye elektrotların davranışı diferansiyel puls voltametrisi (DPV) ile analiz edilmiştir. DPV için optimize edilmiş parametreler Çizelge 3.1'de açıklanmıştır.

Çizelge 3.1. NRP analizi için optimize edilmiş DPV parametreleri

Parametreler	**Optimize edilmişdeğerler**
Başlangıç potansiyeli	0,8 V
Bitiş potansiyeli	1,6 V
Basamak potansiyeli	0,005 V
Tarama hızı	50 mV/s
Aralık süresi	0,1 s

NRP, yalın CKE üzerinde 2,76 µA ve RuO_2-Bi_2O_3/CKE üzerinde 6,92 µA pik akımı sergilemiştir (Şekil 3.11). Bu durum, modifiye elektrotun yanıtının yaklaşık 2,5 kat daha

fazla olduğunu ve dolayısıyla hassasiyetin arttığını gösterir. Bu davranış, modifiye elektrotun daha yüksek iletkenliği ve artmış yüzey alanı aktivitesi ile ilişkilendirilmektedir.



Şekil 3.11. FT tamponunda (pH 5,0) 10^{-4} M NRP'nin yalın CKE (— a) ve RuO_2-Bi_2O_3/CKE (— b) üzerindeki DPV'leri

3.1.4. Niraparib'e Ait Elektrokimyasal Yanıtın Konsantrasyona Bağlı Değişimi

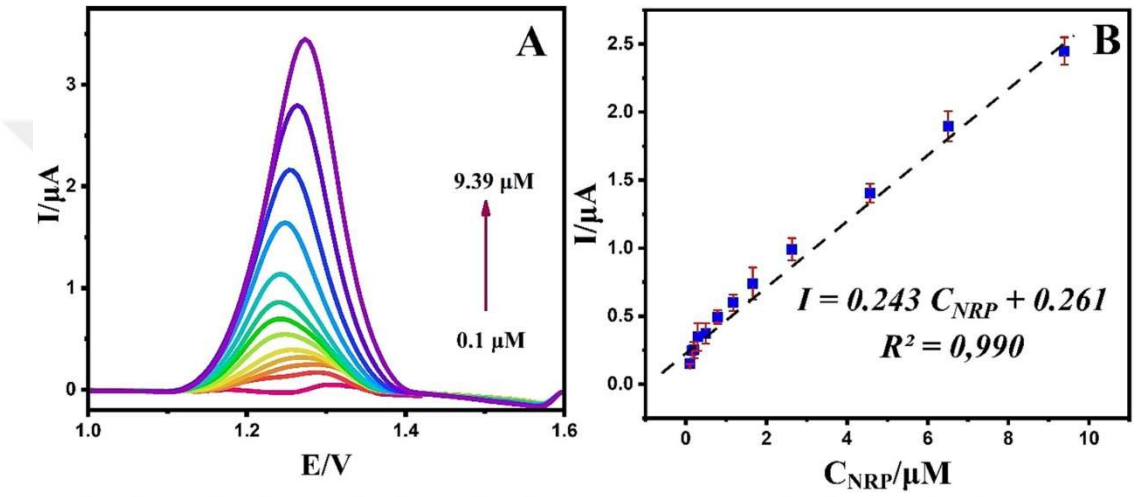
Geliştirilen sensörün analitik performansını değerlendirmek amacıyla, optimum koşullar altında DPV yöntemiyle farklı NRP konsantrasyonları analiz edilmiştir. Artan NRP konsantrasyonlarına karşı pik akımları (I) çizilerek bir kalibrasyon eğrisi oluşturulmuştur. Sonuçlar, NRP için 0,1 – 9,39 µM arasında doğrusal bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Bu aralık için regresyon denklemi $I = 0{,}243\ C_{NRP} + 0{,}261$ ($R^2 = 0{,}990$) olarak belirlenmiştir (Şekil 3.12).

LOD (Teşhis sınırı) ve LOQ (Tayin sınırı), 3.3 ve 3.4 denklemleri kullanılarak hesaplanmıştır. Bir analizde en küçük sinyalin gözlendiği fakat kantitatif sınırlar içerisine girmediği en alt konsantrasyon LOD ile ifade edilir. Bir analizde kantitatif analizin yapıldığı en küçük konsantrasyon ise LOQ ile ifade edilir ayrıca kalibrasyon eğrisinin en alt derişimini oluşturan konsantrasyon düzeyidir.

$$LOD = 3 \times \frac{\sigma}{m} \tag{3.3}$$

$$LOQ = 10 \times \frac{\sigma}{m} \tag{3.4}$$

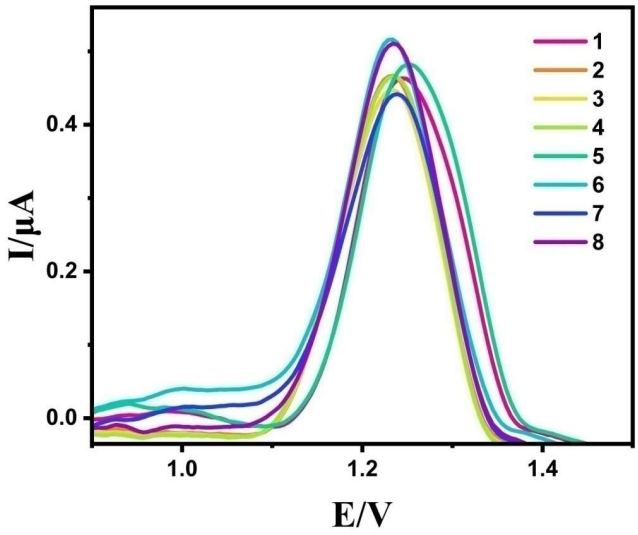
Denklem 3.3 ve 3.4'ten hesaplanan LOD ve LOQ değerleri için σ, en düşük C_{NRP}'ye ait Ipa'nın standart sapmasını, m ise kalibrasyon doğrusunun eğimini temsil etmektedir. Sonuç olarak doğrusal çalışma aralığında LOD = 0,037 µM ve LOQ = 0,12 µM olarak belirlenmiştir.



Şekil 3.12. NRP'nin 0,1 ile 9,39 µM arasında değişen konsantrasyonlarının DPV'leri (A), pik akımları ve NRP konsantrasyonlarının doğrusal korelasyonu (B)

3.1.5. Tekrarlanabilirlik

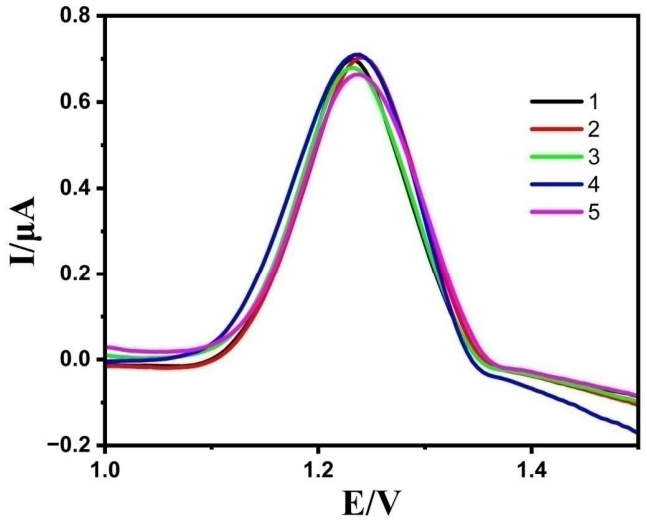
RuO_2-Bi_2O_3/CKE'nin tekrarlanabilirliğini değerlendirmek için sistematik bir prosedür uygulanmıştır. Sekiz tekrarlı deney, pH 5,0 FT tamponunda aynı standart NRP çözeltileri ve elektrotlar ile gerçekleştirilmiş ve bu deneylerin sonuçları, %3,83'lük bir BSS (Bağıl standart sapma) ile yüksek tekrarlanabilirliği ortaya koymuştur. Voltamogramlar Şekil 3.13'te gösterilmiştir.



Şekil 3.13. Tekrarlanabilirlik testleri için, pH 5,0 FT içinde 1,0 µM NRP'nin DPV voltamogramları

3.1.6. Tekrar Üretilebilirlik

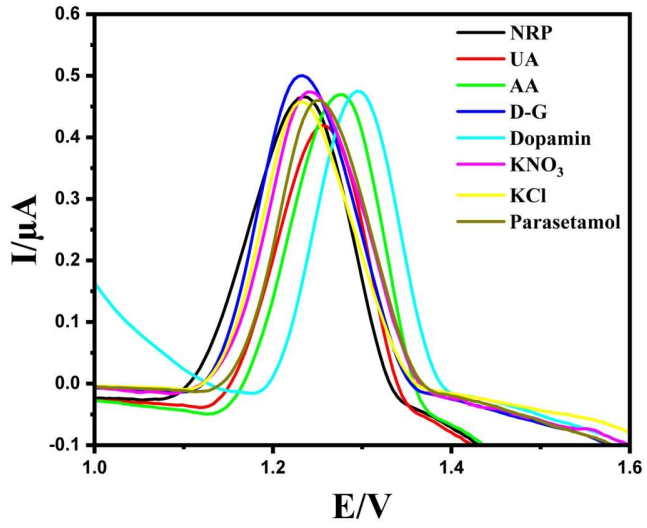
RuO_2-Bi_2O_3/CKE'nin tekrar üretilebilirliğini değerlendirmek için beş deney gerçekleştirilmiştir. pH 5,0 FT tamponunda 1,0 µM NRP çözeltileri ile gerçekleştirilmiş bu deneylerin sonuçları, %3,26'lık bir BSS (Bağıl standart sapma) ile yüksek tekrar üretilebilirliği ortaya koymuştur. Voltamogramlar Şekil 3.14'te gösterilmiştir.



Şekil 3.14. Tekrar üretilebilirlik testleri için, pH 5,0 FT içinde 1,0 µM NRP'nin DPV voltamogramları

3.1.7. Girişim Çalışmaları

Niraparib'in elektrokimyasal analizi sırasında girişim etkilerini değerlendirmek üzere, analiz ortamına potansiyel girişim oluşturabilecek maddeler 1:100 oranında ilave edilmiş ve bu koşullarda RuO_2-Bi_2O_3/CKE ile Niraparib analizi yapılmıştır. Potansiyel girişim maddeleri olarak askorbik asit, glukoz, potasyum nitrat, parasetamol, potasyum klorür gibi maddeler seçilmiştir. Gerçekleştirilen ölçümler sonucu elde edilen voltamogramlar Şekil 3.15'te verilmiştir. Elde edilen sonuçlar, NRP'nin elektrokimyasal pik akımları üzerinde anlamlı bir girişim etkisi olmadığını açıkça ortaya koymuş ve bu durum bağıl standart sapma (BSS) değeriyle %1,17 oranında teyit edilmiştir.



Şekil 3.15. Girişim yapan maddelerin varlığında RuO_2-Bi_2O_3/CKE ile 1,0 µM NRP'nin DPV voltamogramları

3.1.8. Geliştirilen Sensörün İdrar Numunelerine ve Farmasötik Dozaj Formlarına Uygulanması ve Geri Kazanımları

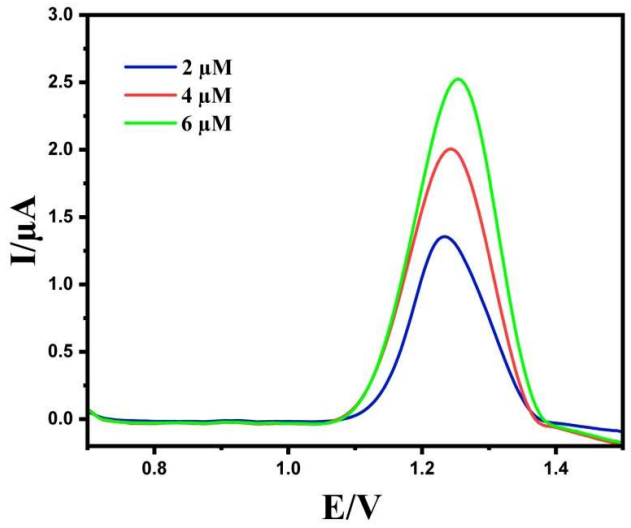
RuO_2-Bi_2O_3/CKE'nin pratik uygulamalardaki performansı, özellikle NRP'nin miktar tayini açısından, standart ekleme yöntemi ile idrar ve farmasötik preparatlar gibi çeşitli gerçek numunelerin analiziyle kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiştir. Çizelge 3.2'de gösterildiği gibi, sensör hem farmasötik formlarda hem de idrar numunelerinde düşük BSS değerleriyle tatmin edici geri kazanım oranları sergilemiş ve bu da sensörün farklı ortamlarda NRP tayini için etkili bir şekilde kullanılabileceğini kanıtlamıştır. Geri kazanım oranları kapsüller için %99,63 ile %102,64, idrar numuneleri için ise %99,95 ile %103,52

arasında değişmiştir. Bu sonuçlar, yöntemin uygunluğunu ve geliştirilen sensörün doğruluğunu destekleyerek NRP tayininde önemli bir başarı ortaya koymaktadır.

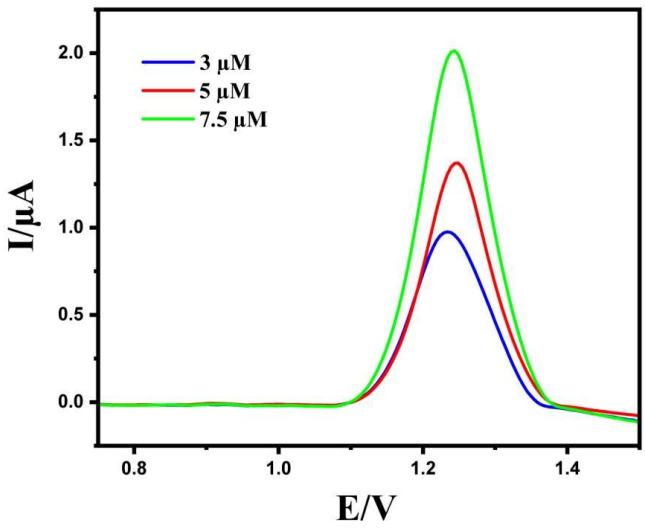
Çizelge 3.2. Kapsül ve idrar örneklerinin NRP varlığında analizi

Nunume	Eklenen (µM)	Elde edilen (µM)	Bağıl Standart sapma (%)	Geri kazanım (%)
Kapsül	2,00	2,05	0,16	101,20
	4,00	4,11	1,00	102,64
	6,00	5,98	2,52	99,63
İdrar	3,00	3,11	1,88	103,52
	5,00	5,17	2,36	103,41
	7,50	7,49	1,82	99,95

*n=3



Şekil 3.16. Farmasötik dozaj formlarının pH 5,0 FT içinde farklı derişimlerde elde edilen voltamogramları



Şekil 3.17. İdrar numunelerinin pH 5,0 FT içinde farklı derişimlerde elde edilen voltamogramları

3.2. Erdafitinib'e Ait Bulgular

3.2.1. NPCS/CKE'nin Kimyasal Karakterizasyonu

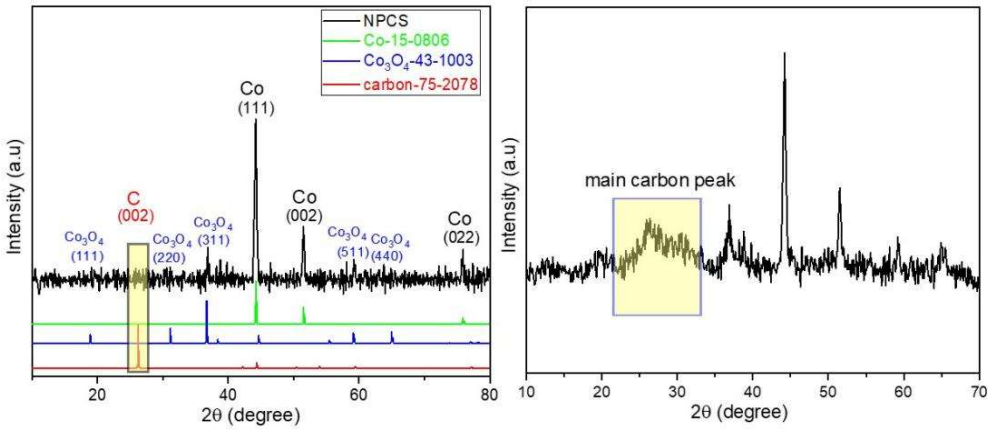
3.2.1.1. NPCS Materyalinin Sentezi ve Karakterizasyonu

NPCS materyalinin sentezine yönelik erimiş tuz destekli işlemin basitleştirilmiş diyagramı Şekil 3.18'da sunulmuştur. Bu süreçte, NPCS ürününün oluşumu şu şekilde açıklanabilir: NaCl ile katkılanmış ZIF-12, argon (Ar) atmosferinde kalsine edilmiştir. Sistem NaCl'nin erime noktasına kadar ısıtıldığında, erimiş tuzlar kobalt tuzları arasında iyonize türlerin reaksiyonlarını başlatır. Bu süreç, erimiş tuzların "moleküler şablon" etkisiyle, nanopartikül boyutunda kobalt ve eser miktarda kobalt oksit kristallerinin oluşumuyla sonuçlanır.



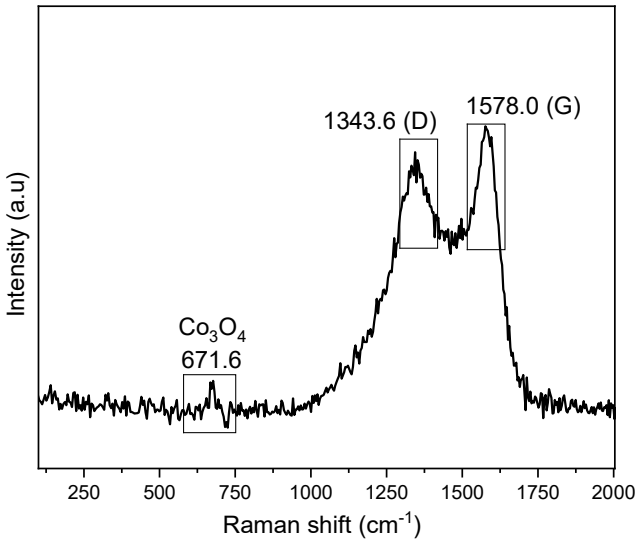
Şekil 3.18. NPCS sentezine ilişkin prosedürlerin özet sunumu

NPCS materyalinin karakterizasyonu için ilk olarak X-ışını kırınım (XRD) analizi yapılmıştır (Şekil 3.19). Analiz sonuçlarına göre, numunede (111), (002) ve (022) kristal düzlemlerine ait kırınım pikleri gözlemlenmiştir. Ayrıca, eser miktarda Co_3O_4 kristalleri (PDF#43–1003) ve kübik (Fm-3m, 225) Co (PDF#15–0806) ile uyumlu olduğu tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra, karbona ait bir difraksiyon piki de (PDF#75–2078) NPCS örneğinde belirlenmiştir. Ancak, karbon piki oldukça zayıf olduğundan net bir şekilde tespit edilememiştir. Karbon için yaklaşık $2\theta=26,6°$'de geniş bir pik gözlenmesi, Co/C nanokompozitindeki karbonun çoğunlukla amorf olduğunu ve grafit karbonunun karakteristik keskin pikinden farklılık gösterdiğini işaret etmektedir.

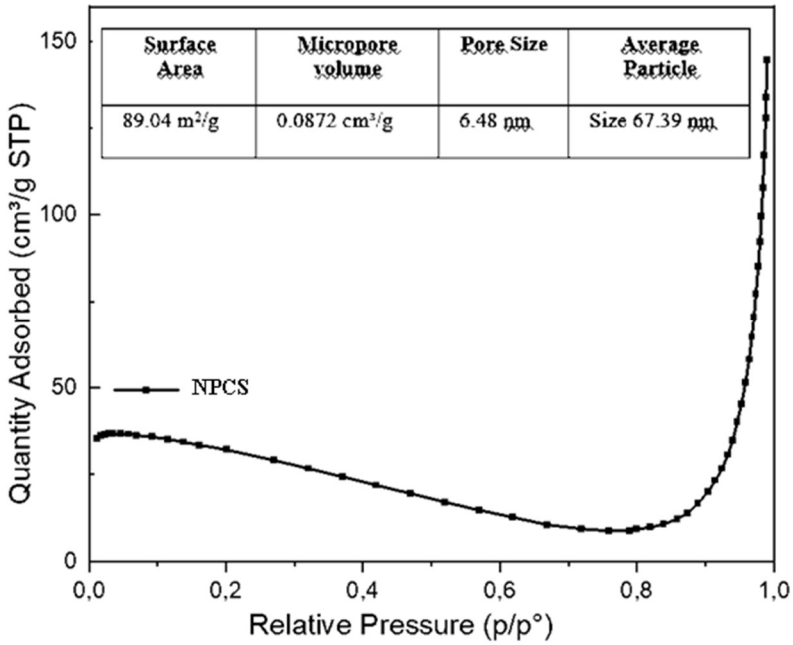


Şekil 3.19. NPCS materyalinin XRD spektrumları

XRD analizleri ve devamında ele alınacak SEM-EDS sonuçları, NaCl katkılı ZIF-12'de bulunan kobaltın piroliz işlemi sırasında metalik Co ve az miktarda Co_3O_4 kristallerine dönüştüğünü ortaya koymaktadır. Buna ek olarak, Raman analizi bu bulguları desteklemektedir (Şekil 3.20). Bu bağlamda, kalsinasyon sürecinde erimiş tuzun, reaktif maddelerin kolayca etkileşim ve çarpışma gerçekleştirebildiği bir sıvı reaksiyon ortamı oluşturduğu düşünülebilir. Azot gazı adsorpsiyon/desorpsiyon eğrileri (Şekil 3.21) ise erimiş tuz ve buharlaşma işleminin NPCS'nin özgül yüzey alanını belirgin bir şekilde azaltabileceğine dair ek kanıt sunmaktadır.

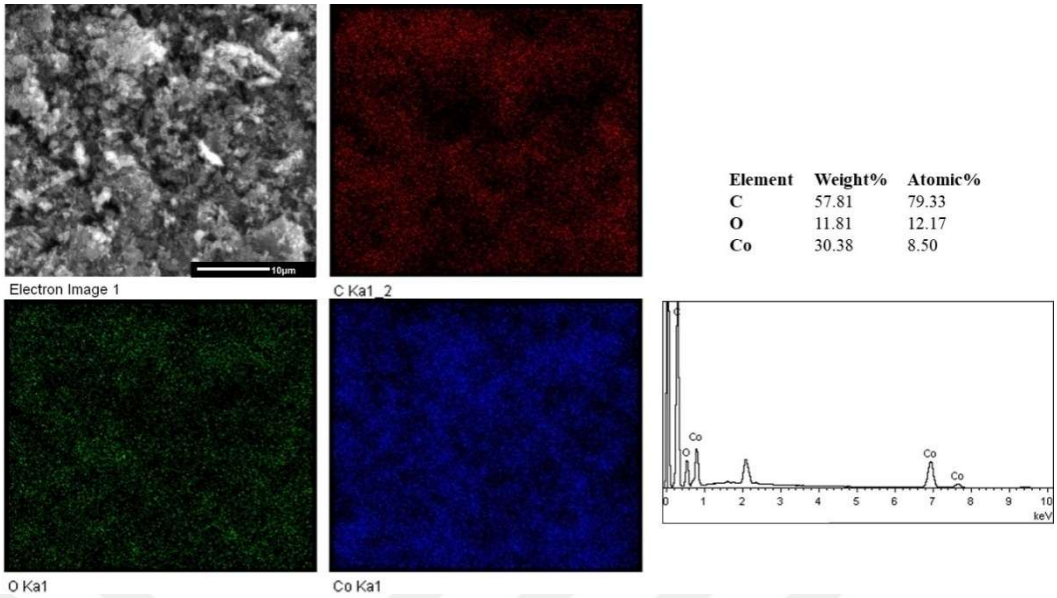


Şekil 3.20. NPCS materyalinin Raman spektrumları



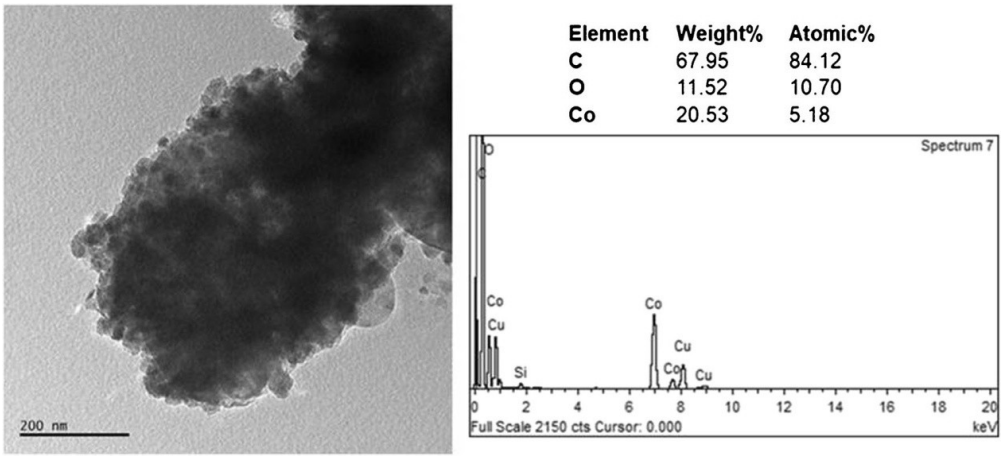
Şekil 3.21. NPCS materyalinin nitrojen adsorbsiyon izotermi

NPCS malzemesine ait taramalı elektron mikroskobu (SEM) görüntüleri, EDS haritaları, EDS sonuçları ve spektrumu Şekil 3.22'de sunulmuştur. Karbonizasyon sürecinde kullanılan tuzun, NPCS'nin tuzla aktifleştirilen yapısında önemli bir rol oynadığı görülmektedir. Sentezlenen NPCS, yüzeyinde bulunan düzensiz çukurlar sayesinde daha birleşik bir morfolojik yapı sergilemektedir. SEM-enerji dağılımlı spektroskopisi (EDS) haritalama sonuçları, amorf karbon ağı üzerinde C, O ve Co elementlerinin homojen bir dağılım gösterdiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca, XPS analiz sonuçlarıyla uyumlu olarak, ZIF-12'de yer alan nitrojen içeren heterosiklik bileşiklerin, düşük seviyelerde de olsa N sinyallerine katkıda bulunduğu vurgulanmalıdır. Bu heteroatomların, elektron taşınmasını kolaylaştırabileceği ve yapıda daha fazla defekt oluşumuna yol açabileceği düşünülmektedir (Wang vd., 2018).

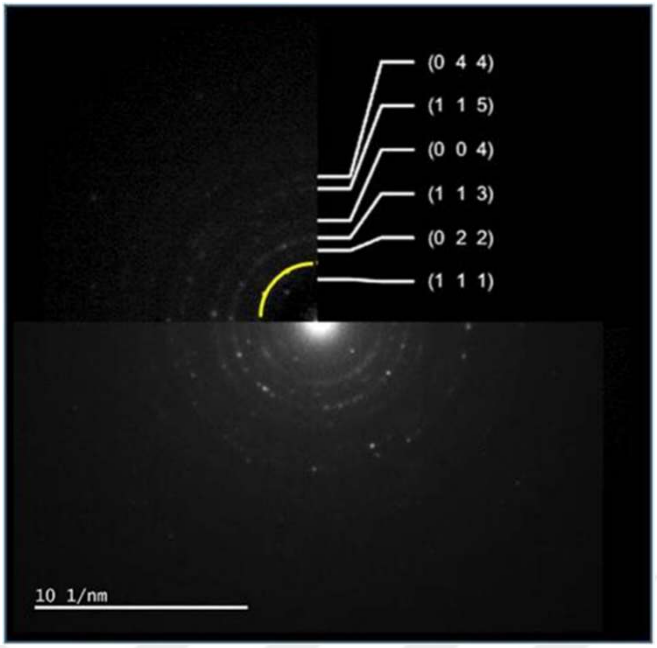


Şekil 3.22. NPCS materyalinin SEM görüntüsü, EDS haritalaması, EDS sonuçları ve spektrumu

Şekil 3.23'te yer alan NPCS örneğinin bazı bölgelerinde nadir de olsa Co_3O_4 nanoparçacıkları gözlemlenmiştir. TEM analizleri, TEM görüntüsü, EDS spektrumu ve EDS sonuçlarıyla Co_3O_4 nanoparçacıklarının varlığını ortaya koymaktadır. Kobalt nanoparçacıklarının aksine, TEM-EDS analizlerinde oksijen varlığı, Co_3O_4 nanoparçacıklarının oluşumuna dair ilk kanıtı sağlamaktadır. Bu nanoparçacıkların Co_3O_4 fazında bulunduğuna dair ikinci ve doğrudan kanıt ise seçilmiş alan elektron kırınımı (SAED) verileridir. Şekil 3.24'de, elde edilen halka desenleri Co_3O_4 fazına göre indekslenmiştir. Ek olarak, sarı etiketli dağınık halkanın karbona ait olduğu belirlenmiştir. Halkanın dağınık yapısı, NPCS örneğindeki karbonun amorf karakterde olduğunu göstermektedir.

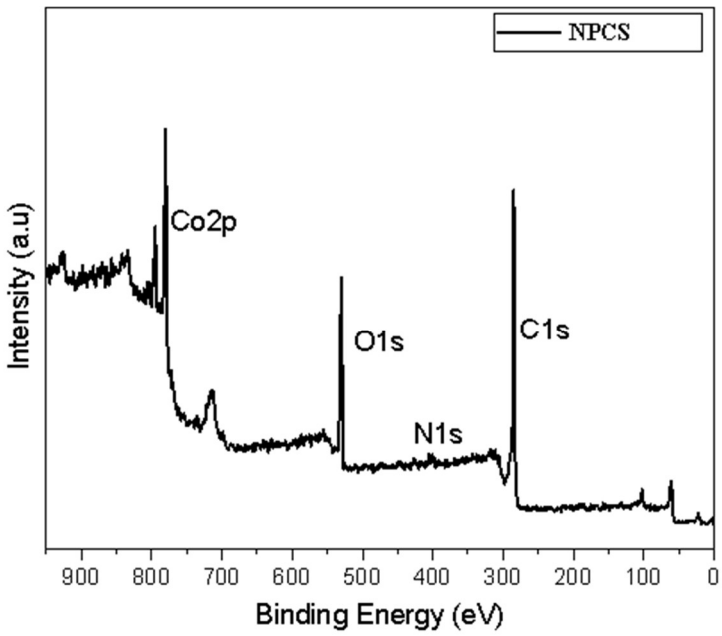


Şekil 3.23. NPCS materyalindeki Co_3O_4 parçacıklarının TEM görüntüsü, EDS sonuçları ve spektrumu.



Şekil 3.24. NPCS örneğindeki Co_3O_4 parçacıklarının seçili alan elektron kırınımı (SAED) deseni ve indeksleme sonuçları

XPS analizi kullanılarak NPCS materyalinin element içeriği ve bileşimi belirlenebilir. Co 2p, O 1s, N 1s ve C 1s'ye karşılık gelen 780,0, 533,0, 401,0 ve 285,0 eV'deki piklerin tanımlanması Şekil 3.25'te gösterilmiştir.

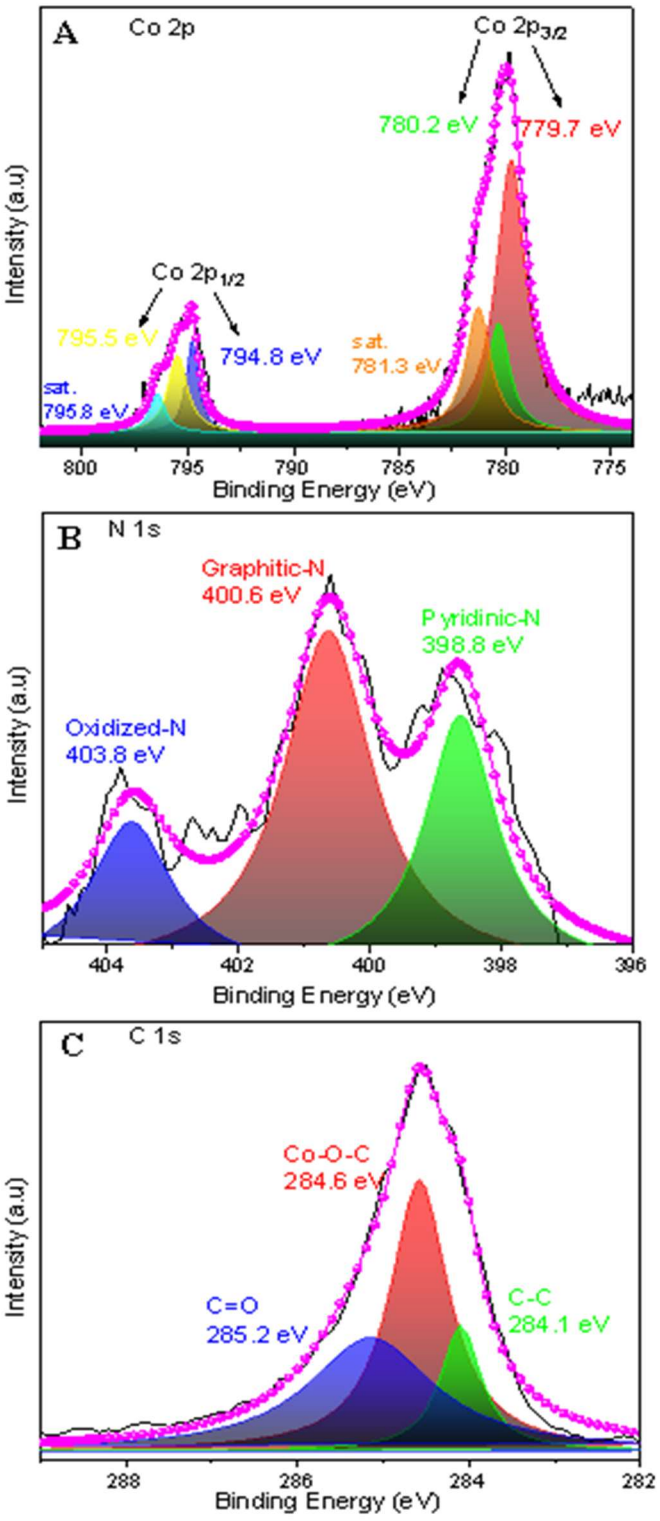


Şekil 3.25. NPCS örneğinin yüksek çözünürlüklü XPS spektrumları

NPCS materyaline ait ayrışma spektrumları Şekil 23.4'te sunulmuştur. Co elementine ait spektrumda, 779,7 eV ve 780,2 eV'deki pikler Co $2p_{3/2}$'ye, 794,8 eV ve 795,5 eV'deki pikler ise Co $2p_{1/2}$'ye karşılık gelmektedir. Ayrıca, 781,3 eV ve 795,5 eV'de gözlemlenen uydu zirveleri, Co_3O_4 fazına özgü karakteristik pikleri temsil etmektedir (Ma vd., 2022). Bağlanma enerjisi 779,7 eV ve 794,8 eV olan pikler Co^{+2}'a, 780,2 eV ve 795,5 eV olan pikler ise Co^{+3}'a atanabilir. 779,7 eV ve 794,8 eV'de bulunan iki pik Co-C bağlarından kaynaklanmaktadır; 780,2 eV ve 795,5 eV'de bulunan pikler Co-O bağlarını temsil etmektedir, bu da NPCS malzemesinin hazırlanması ve depolanması sırasında Co atomlarının yüzey oksidasyonundan kaynaklanıyor olabilir. Co^{+3} ve Co^{+2} sinyallerinin toplam yüzdesi, Co 2p'nin (Co nanoparçacık) toplam entegre yoğunluğunda nispeten yüksektir, bu da esas olarak XPS'nin sınırlı algılama derinliğine atfedilir ve bu nedenle metalik kobalt sinyali Co^{+3} ve Co^{+2} sinyalleri kadar yüksek değildir. Co_3O_4'ün, yüzeyde bulunan Co parçacıkları oksidasyonu sonucu oluştuğu varsayıldığında, XPS analizi ile bu durumun doğrulanması beklenmektedir. XPS sonuçları, Co_3O_4 oluşumunun, XRD spektrumlarında Co_3O_4'ün düşük yoğunlukta gözlemlenmesiyle uyumlu olduğunu göstermektedir. Bu durum, amorf karbonun yapısını koruması nedeniyle Co_3O_4 oluşumunun oldukça sınırlı olduğunu işaret etmektedir. Yüksek çözünürlüklü N 1s spektrumu, malzeme içerisinde piridinik azot, grafitik azot ve oksitlenmiş azot gibi üç farklı azot formunun bulunduğunu göstermektedir. NPCS'nin C 1s spektrumunda, sırasıyla C-C, Co-O-C ve C=O bağlarına karşılık gelen 284,1 eV, 284,6 eV ve 285,2 eV'de üç belirgin pik gözlemlenmiştir (Wang vd., 2023). Bu, karbonun büyük ölçüde 284,1 eV ve 284,6 eV'deki C-C ve Co-O-C bağlarında yoğunlaştığını göstermektedir (Bhauriyal vd., 2018; Liu vd., 2018). XPS analizine göre, NPCS materyalinin oksijen elementi içeriği yaklaşık %17,54, karbon elementi içeriği %75,86, azot elementi içeriği %1,20 ve kobalt elementi içeriği %5.41'dir.

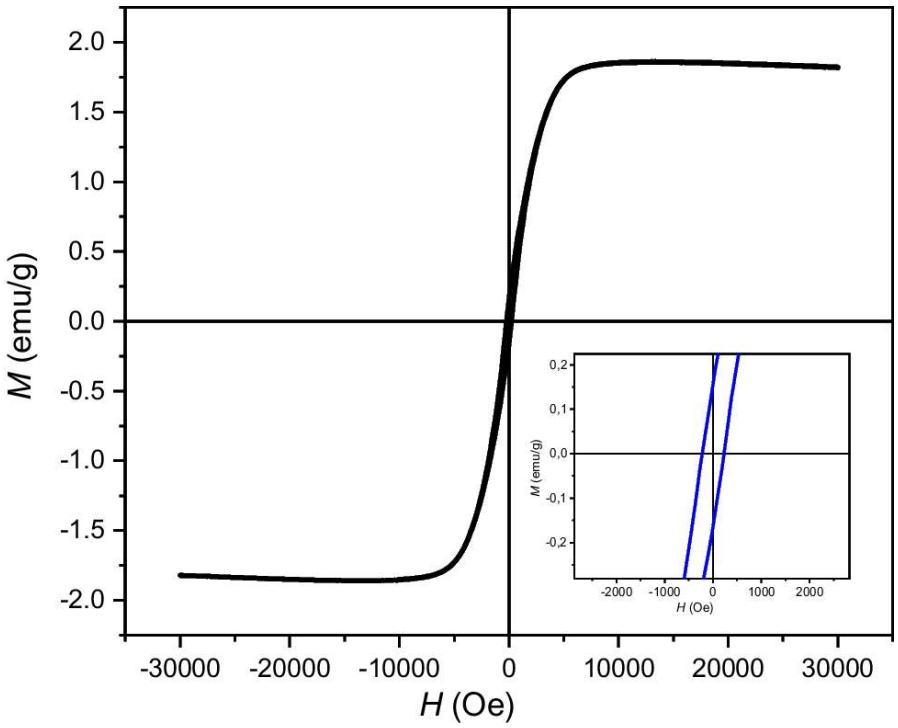
Çizelge 3.3. NPCS'deki XPS analizine gore elementlerin içeriği

XPS	%
O 1s	17,54
C 1s	75,86
N 1s	1,20
Co 2p	5,41



Şekil 3.26. NPCS materyaline ait Co 2p çekirdek seviyesinde (A), N 1s çekirdek seviyesinde (B) ve C 1s çekirdek seviyesinde (C) elde edilen XPS spektrumları

NPCS'nin manyetik özellikleri, kuantum tasarımlı PPMS, titreşimli örnek manyetometresi (VSM) kullanılarak 300 K'de -30 ila 30 kOe arasında çalışılmıştır. Manyetik histerezis döngüleri, NPCS'nin manyetik karakterini değerlendirmek amacıyla sunulmuştur (Şekil 3.27). NPCS'nin manyetik saturasyon (Ms) değeri 1,85 emu/g'dır. Metalik Co ve metal oksit Co_3O_4'ün mevcudiyeti, numunenin manyetik alan altında ferromanyetik davranış sergilemesine ve karakteristik S biçiminde histerezis döngüleri göstermesine yol açmaktadır.



Şekil 3.27. 300 K'de NPCS parçacıklarının VSM profili

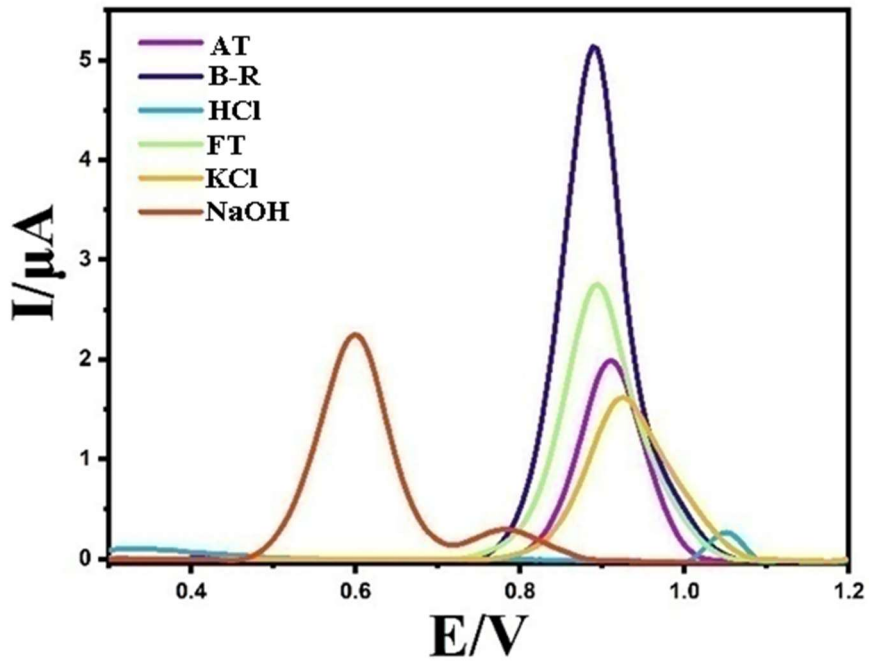
3.2.2. Optimizasyon

NPCS/CKE'nin optimizasyonu için çeşitli parametrelerin etkisi araştırılmış ve optimize edilmiştir. Bu parametreler arasında destekleyici elektrolitin türü ve pH'ı, nanokompozit konsantrasyonu ve hacmi yer almaktadır. Sürecin ayrıntıları aşağıdaki alt bölümlerde ele alınmıştır.

3.2.2.1. Tampon Çözeltisinin Belirlenmesi

Optimizasyon çalışmalarına temel teşkil eden en uygun tampon çözeltilerinin seçimidir ve özenle yapılmıştır. Britton-Robinson (B-R) (pH 6,0), fosfat tamponu (FT) (pH 4,0), potasyum klorür (KCl) (pH 7,0), sodyum hidroksit (NaOH) (pH 13,0), hidroklorik asit

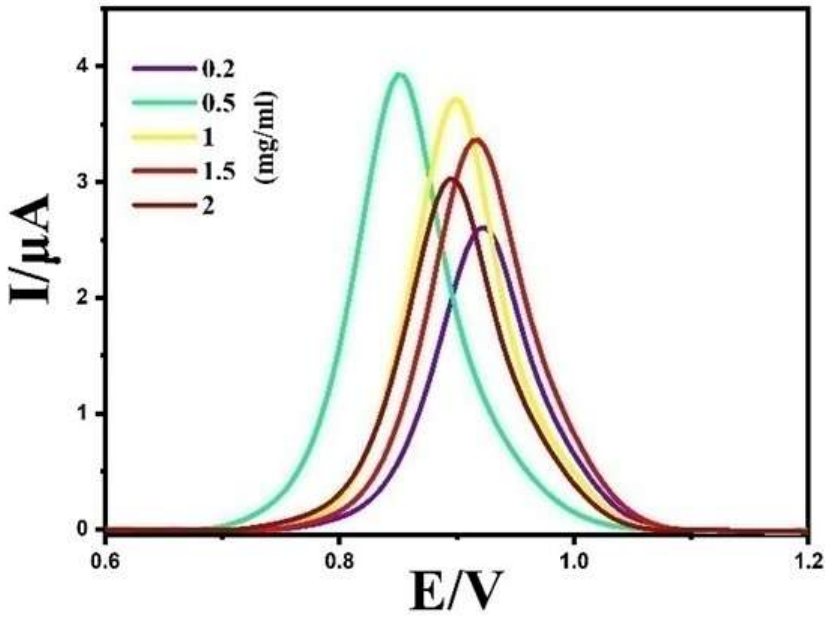
(HCl) (pH 1,0) ve asetat tamponu (AT) (pH 5,0) gibi farklı tampon çözeltileri analiz edilmiştir. Bu amaçla gerçekleştirilen DPV analizlerine ait voltamogramlar Şekil 3.28'da gösterilmiştir. İncelenen tamponlar arasında, Britton-Robinson tamponu en yüksek pik akımı değerini göstermiştir ve bu nedenle önerilen elektrot ile ERD'nin ileri araştırmaları için tercih edilen elektrolit olarak seçilmiştir.



Şekil 3.28. Destekleyici elektrolitin 10 μM ERD'nin pik akımları üzerindeki etkisi

3.2.2.2. Kaplama Materyalinin Konsantrasyonunun Belirlenmesi

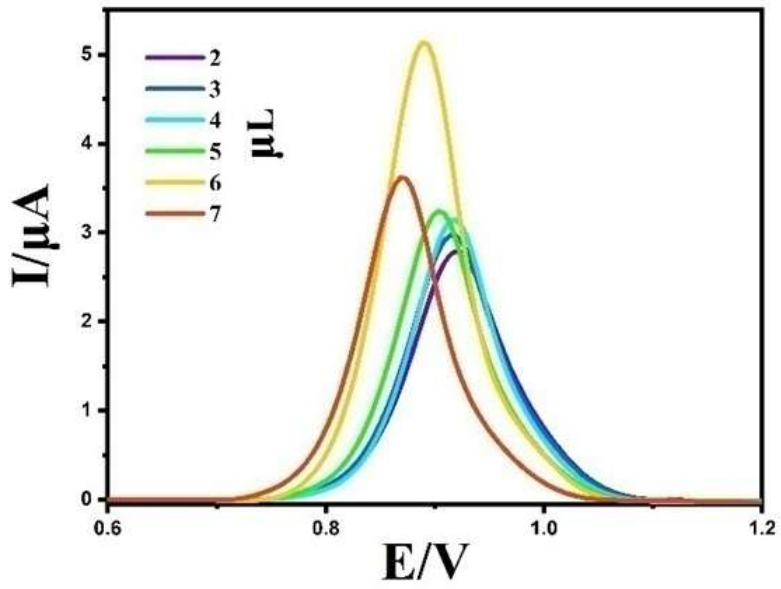
Kompozit konsantrasyonunun elektrot yüzeyi üzerindeki etkisi 0,2–2,0 mg/mL aralığında incelenmiştir. En yüksek pik akımı, 0,5 mg/mL konsantrasyonunda elde edilmiştir. Sonuçlar, ERD'nin tespiti için geliştirilen NPCS tabanlı elektrotların ilerideki çalışmalarda daha etkili bir şekilde kullanılabilmesi için ideal konsantrasyonun 0,5 mg/mL olarak seçilmesi gerektiğini ortaya koymuştur.



Şekil 3.29. NPCS materyalinin konsantrasyonunun 10 μM ERD'nin pik akımları üzerindeki etkisi

3.2.2.3. Kaplama Materyalinin Miktarının Belirlenmesi

Elektrot yüzeyindeki kompozit miktarının etkisi, 2,0–7,0 μL aralığında detaylı bir şekilde incelenmiştir. 6,0 μL kompozit kullanıldığında en iyi elektrokimyasal yanıt elde edilmiştir. 6,0 μL'nin üzerinde, modifiye tabakanın yüzeye tutunmasının azalmasından kaynaklı belirgin bir düşüş gözlenmiştir. Bu nedenle, 6,0 μL, ideal kompozit hacmi olarak belirlenmiştir.



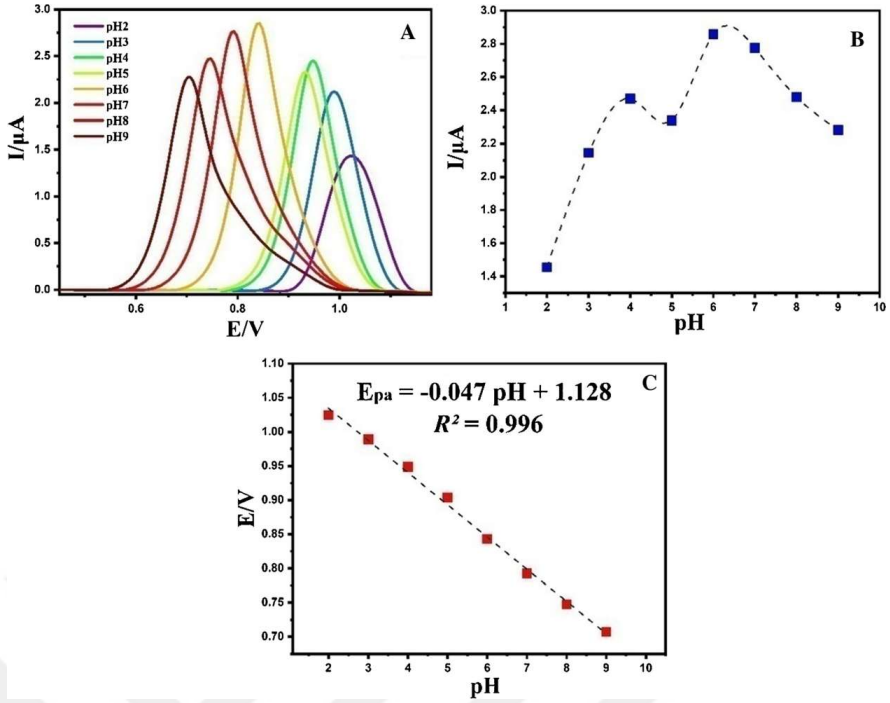
Şekil 3.30. NPCS materyalinin miktarının 10 μM ERD'nin pik akımları üzerindeki etkisi

3.2.2.4. Tampon pH'sının Belirlenmesi ve pH Çalışması

Voltametrik çalışmalarda pH değeri çok önemlidir. ERD'nin elektrokimyasal davranışı üzerindeki B-R tampon pH'ının etkisini incelemek amacıyla pH değeri kademeli olarak 2,0'ten 9,0'a yükseltilmiştir. Sistematik pH aralığı, ERD'nin elektrokimyasal davranışının asitlik ve alkalilik spektrumu boyunca detaylı bir şekilde incelenmesini sağlamıştır. Farklı pH değerlerinde elde edilen DPV voltamogramları, pik akımları ve potansiyellerde meydana gelen değişiklikler Şekil 3.31'de verilmiştir.

Araştırmamızda dikkat çeken bir bulgu, elektrokimyasal sistemin maksimum yanıt verdiği pH 6,0'da pik akımında belirgin bir artışın gözlemlenmesidir. Bu sebeple, optimum pH değeri 6,0 olarak belirlenmiştir. Bununla birlikte, pH seviyesinin daha da yükselmesiyle akım genliğinde meydana gelen düşüş, ERD'nin dinamik doğasının bir sonucu olarak değerlendirilmiştir. Bu durum, düşük pH seviyelerinde ERD molekülündeki azotun protonlanarak elektron kaybını zorlaştırdığına ve pH 6'nın üstünde iminin hidrolize uğrayarak ERD'nin oksidasyon akımında belirgin bir azalmaya neden olduğuna işaret etmektedir (Velip vd., 2023).

ERD'nin elektrokimyasal davranışının detaylı analizi, artan pH seviyeleriyle birlikte pik potansiyellerinin daha az pozitif değerlere doğru kaydığını ortaya koymuştur. Bu kayma, ERD'nin elektrokimyasal oksidasyon mekanizmasında protonların (H^+) sürece dahil olduğunu ortaya koymuştur (Ibrahim vd., 2018; Li vd., 2023). Bu araştırmanın en önemli bulgularından biri, ERD'nin pik potansiyelleri ile pH değerleri arasındaki ilişkiyi tanımlayan Epa= -0,047 pH + 1,128 doğru denklemidir. R^2 = 0,996 gibi yüksek belirleme katsayısına sahip olması, ERD'nin elektrooksidasyonunda pH bağımlılığını son derece doğru bir şekilde yansıtmaktadır. Hem elektronlar hem de protonlar, NPCS/CKE arayüzünde ERD'nin tersinmez oksidasyon sürecinde eşit bir rol oynamaktadır. Bu iddia oluşturulan doğru denkleminin 47,0 mV/pH'lık eğiminin, Nernst eşitliğinin eğimi olan 59,2 mV/pH değerine yakın olması ile desteklenmektedir (Pwavodi vd., 2021).

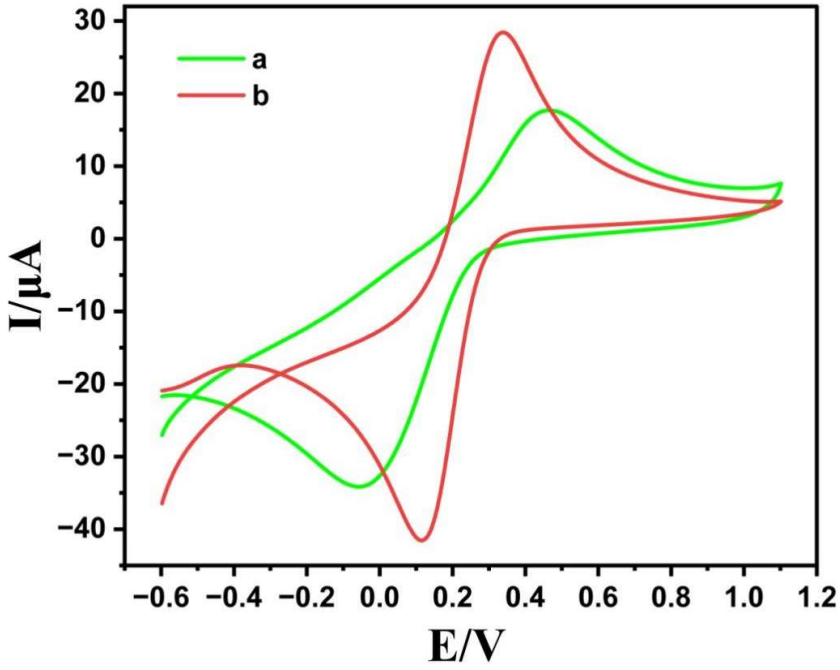


Şekil 3.31. NPCS/CKE üzerinde farklı pH seviyelerine (2,0, 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0, 9,0) karşı 10 µM ERD'nin DPV voltamogramları (A), pH seviyelerinin pik akımları (B) ve potansiyel (C) üzerine etkisi

3.2.3. NPCS/CKE'nin Elektrokimyasal Karakterizasyonu

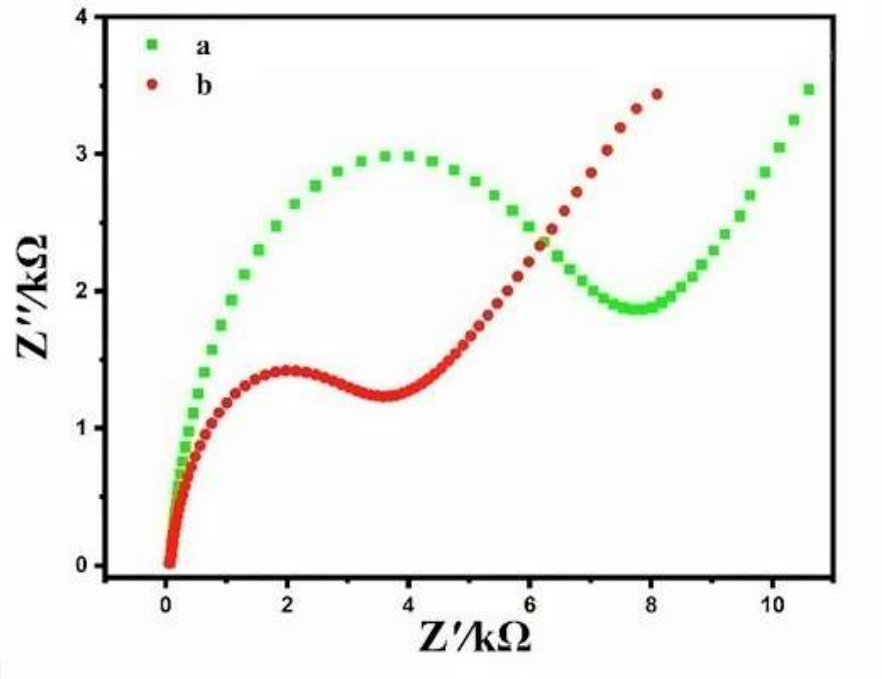
NPCS/CKE sensörünün elektrokimyasal karakterizasyonu 0,1 mMKCl içeren 5,0 mM $[Fe(CN)_6]^{3-/4-}$ ve çözeltisi kullanılarak DV ve EIS teknikleri ile incelenmiştir.

Yalın CKE ve NPCS/CKE kullanılarak, -0,6 ile +1,1 V arasında bir potansiyel aralığında ve sabit 50 mV/s tarama hızıyla yapılan taramalar sonucunda, DV verileri elde edilmiş ve kayıt altına alınmıştır (Şekil 3.32). Pik potansiyeli farkları (ΔEp), yalın CKE için 0,4760 V, NPCS/CKE için ise 0,2147 V olarak ölçülmüştür. NPCS/CKE'de gözlemlenen ΔEp'deki belirgin azalma, iyileştirilmiş elektron transfer hızının yanı sıra modifiye elektrotun daha geniş ve güçlü bir aktif yüzey alanına sahip olduğunu işaret etmektedir. Ayrıca hem anodik hem de katodik pik akımlarında kaydedilen artışlar ve daha keskin pik profilleri, NPCS/CKE'nin yalın CKE'ye kıyasla belirgin şekilde üstün bir elektrokimyasal performans sergilediğini göstermektedir.



Şekil 3.32. 0,1 mM KCl içeren 5,0 mM $[Fe(CN)_6]^{3-/4-}$ çözeltisi ortamında yalın CKE (— a) ve NPCS/CKE (—b) için kaydedilen DV'ler (taramahızı: 50 mV/s)

EIS, elektrot yüzeyinin iletkenlik analizinde önemli bir tekniktir. Elde edilen Nyquist grafikleri iki ana bölgeye ayrılmaktadır. Bunlar yüksek frekanslarda görülen yük transfer direncini (Rct) temsil eden yarım dairesel bölge ve düşük frekanslardaki difüzyon süreçlerini yansıtan doğrusal bölgedir (Karakaya ve Dilgin, 2023). Yarım daire şeklindeki bölgeler incelendiğinde yalın CKE'nin 7878,9 Ω'lik bir yük transfer direnci sergilediği, ancak fonksiyonel NPCS ile elektrot modifiye edildikten sonra bu değerin 3785,7 Ω'a kadar düştüğü görülmüştür (Şekil 3.33). Bu durum, NPCS'nin elektrot yüzeyindeki iletkenliği artırmadaki etkisini ortaya koymaktadır.



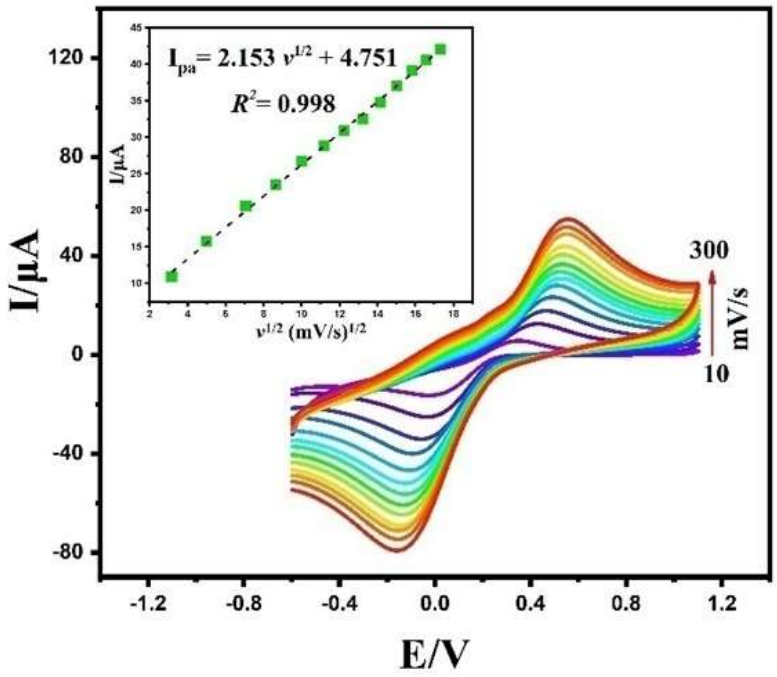
Şekil 3.33. 0,1 mM KCl içeren 5,0 mM $[Fe(CN)_6]^{3-/4-}$ çözeltisi ortamında yalın CKE (a) ve NPCS/CKE (b) için kaydedilen EIS eğrileri (Frekans aralığı: 100000 den 0,1 Hz'e, genlik: 0,01 V, uygulanan potansiyel: 0,1 V)

3.2.3.1. CKE ve NPCS/CKE'nin Elektroaktif Yüzey Alanlarının Hesaplanması

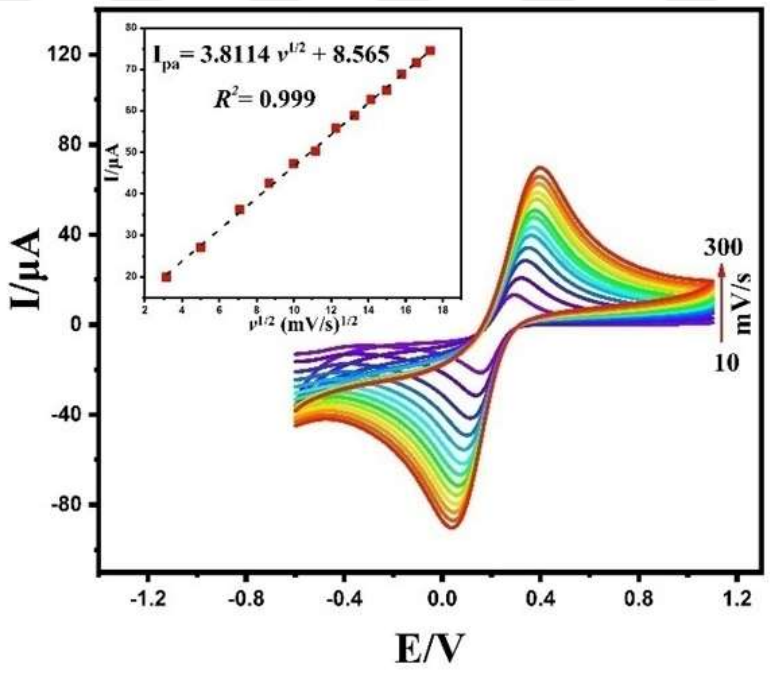
Yalın CKE ve NPCS/CKE'nin elektroaktif yüzey alanları, tez çalışmasının bir parçası olarak incelenmiş ve bu hesaplamalarda denklem 3.1.'de verilen Randles-Sevcik eşitliğinden yararlanılmıştır (Korgaonkar vd., 2023).

Yalın CKE (Şekil 3.34) ve NPCS/CKE'nin (Şekil 3.35) 0,1 mM KCl içeren 5,0 mM $[Fe(CN)_6]^{3-/4-}$ çözeltisi ortamında farklı tarama hızlarında (10, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300 mV/s) elde edilen DV'leri ve bu voltamogramların anodik pik akımı değerlerinin, tarama hızının kareköküne karşı grafiği oluşturulmuştur.

Randles-Sevcik eşitliğinde D değeri için $7{,}6 \times 10^{-6}$ cm.s^{-1}, n ise 1 olarak kullanılmış ve hem yalın hem de NPCS/CKE için elde edilen eğrilerin eğimlerinden yararlanılarak elektroaktif yüzey alanları yalın CKE için 0,0618 cm^2, NPCS/CKE için 0,11 cm^2 olarak hesaplanmıştır. Belirgin biçimde görülen yaklaşık iki kat artmış elektroaktif yüzey alanı elektron transfer kinetiğini destekleyerek analit ile elektrot yüzeyi arasında elektron iletiminde elektrotun genel performansını büyük ölçüde iyileştirir.



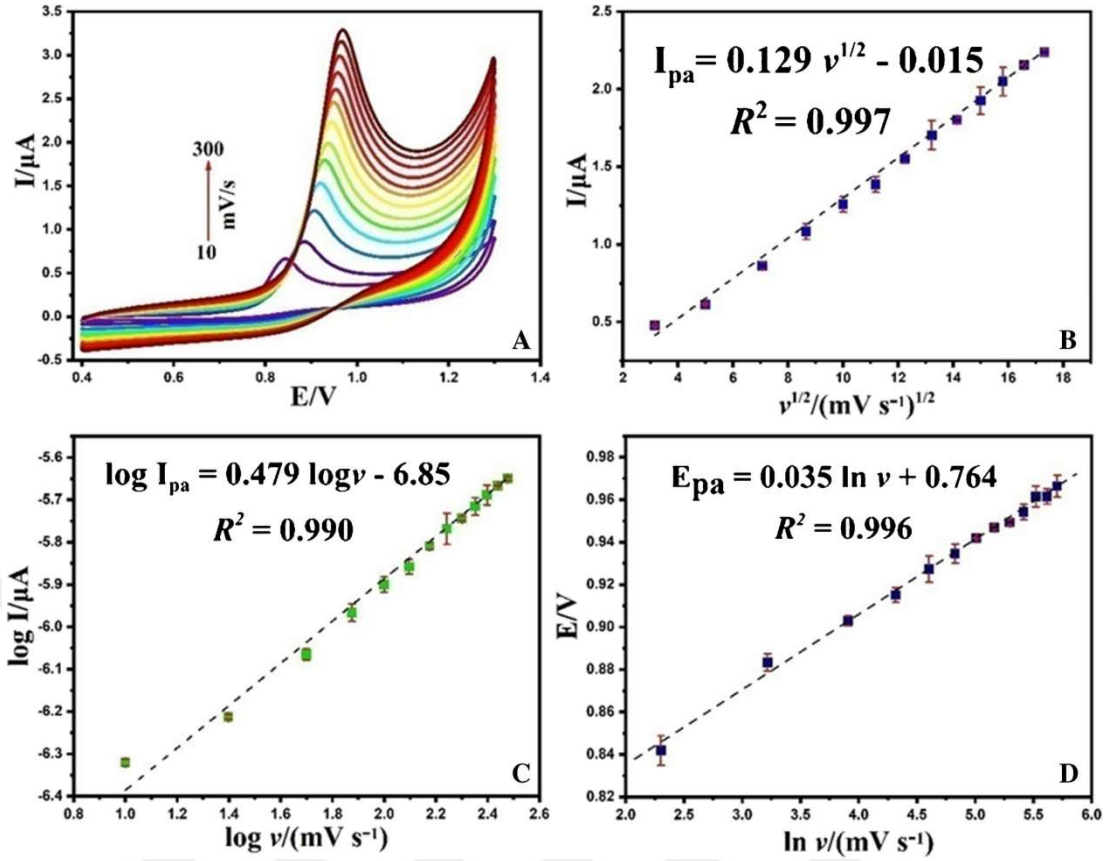
Şekil 3.34. 0,1 mM KCl içeren 5,0 mM $[Fe(CN)_6]^{3-/4-}$ çözeltisi ortamında yalın CKE için farklı tarama hızlarında (10→300 mV/s) kaydedilen DV voltamogramları ve anodik pik akımının, tarama hızının karekköüne karşılık gelen değerin grafiği



Şekil 3.35. 0,1 mM KCl içeren 5,0 mM $[Fe(CN)_6]^{3-/4-}$ çözeltisi ortamında NPCS/CKE için farklı tarama hızlarında (10→300 mV/s) kaydedilen DV voltamogramları ve anodik pik akımının, tarama hızının karekköüne karşılık gelen değerin grafiği

3.2.3.2. CKE ve NPCS/CKE Üzerinde Tarama Hızı Çalışması

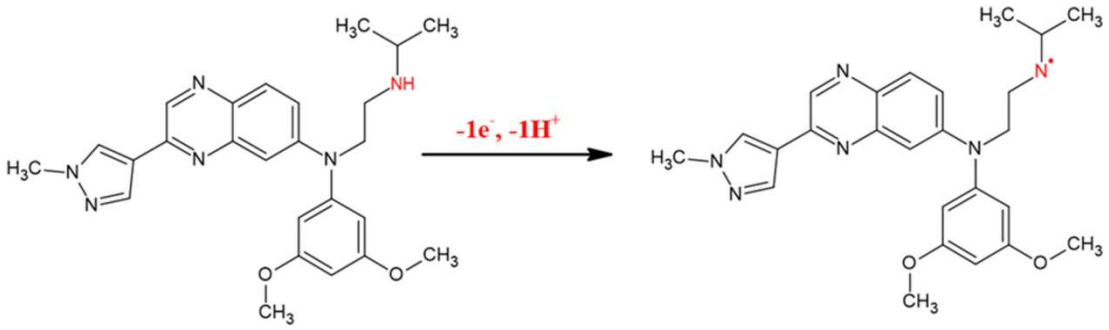
ERD'nin voltametrik yanıtında tarama hızının etkisinin incelenmesi, oksidasyon mekanizmasının anlaşılmasında ve süreç kontrolünün difüzyon mu yoksa adsorpsiyon temelli mi olduğunu ayırt etmede önemli bir rol oynamaktadır. DV kullanılarak yapılan incelemede, 10,0 μM ERD'nin NPCS/CKE yüzeyindeki elektrokimyasal yanıtı, 10 ila 300 mV/s aralığında pH 6,0'daki B-R tamponunda değerlendirildi (Şekil 3.36). Sonuçlar, belirgin anodik piklerin varlığına rağmen katodik piklerin yer almadığını göstermiştir. Bu da oksidasyon sürecinin tersinmez olduğunu ortaya koymuştur (Demir ve Silah, 2020; Ibrahim vd., 2018; Li vd., 2023; Pwavodi vd., 2021). Anodik pik akımı (Ipa) ile tarama hızının karekökü ($\upsilon^{1/2}$) arasında doğrusal bir korelasyon tespit edilmiştir (Ipa = 0,129 $\upsilon^{1/2}$ – 0,015 (R^2 = 0,997)). Bu bulgu, reaksiyonun öncelikle difüzyon kontrollü olduğunu ve analit iyonlarının elektrot yüzeyine adsorbe olmadığını göstermektedir (Li vd., 2023). Ayrıca, bu difüzyon kontrollü sürecin doğrulaması, pik akımlarının logaritmasının, tarama hızlarının logaritmasına bağlı olarak (log Ip = 0,479 log υ – 6,85 (R^2 = 0,990)) ifade edilmiştir. Log Ip'nin log υ'ye göre eğiminin 0,5'e (0,479) yakın olması, teorik beklentilerle uyumlu bir doğrulama sağlamaktadır. Bu da ERD'nin oksidasyonunun difüzyon kontrollü bir süreç olduğunu göstermektedir (Erk vd., 2022). Epa ve $ln\ v$ arasında doğrusal bir ilişki vardır (Epa = 0,035 $ln\ v$ + 0,764 (R^2 = 0,996)).



Şekil 3.36. Farklı tarama hızlarında (10→300 mV/s) 0,1 M pH 6,0 B-R tamponunda 10,0 µM ERD'nin NPCS/CKE üzerinde kaydedilen dönüşümlü voltamogramları (A), Anodik pik akımının, tarama hızının karekköküne karşılık gelen değerin grafiği (B), Anodik pik akımının logaritmasının (log $\boldsymbol{Ip}$) tarama hızının logaritmasına (log υ) karşı grafiği (C), Oksidasyon pik potansiyeli değerlerinin tarama hızının doğal logaritması değerlerine ($\boldsymbol{lnv}$) karşı grafiği (D)

Laviron'un tersinmez bir elektrot reaksiyonu teorisindeki Denklem 3.2'de yer alan eşitlikten hareketle Epa, reaksiyon sırasında kaç elektron alışverişinin gerçekleştiğini belirlemek için kullanılmıştır (Sohouli vd., 2020).

Tahminlere göre, ERD'nin elektrooksidasyon reaksiyonu sırasında 1,46 (~1) elektron taşınmıştır (Erk vd., 2023). Elde edilen veriler, bölüm 3.2.2.4'te yer alan pH tarama analizleriyle birlikte değerlendirildiğinde, ERD'nin elektrokimyasal oksidasyonu sırasında bir elektron ile bir protonun eş zamanlı transferini destekleyen güçlü kanıtlar sunmaktadır. NPCS/CKE üzerindeki ERD oksidasyonunun potansiyel mekanizması Şekil 3.37'te özetlenmiştir (Aleksić vd., 2013; Saqib vd., 2021).



Şekil 3.37. ERD'nin öngörülen oksidasyon reaksiyonu

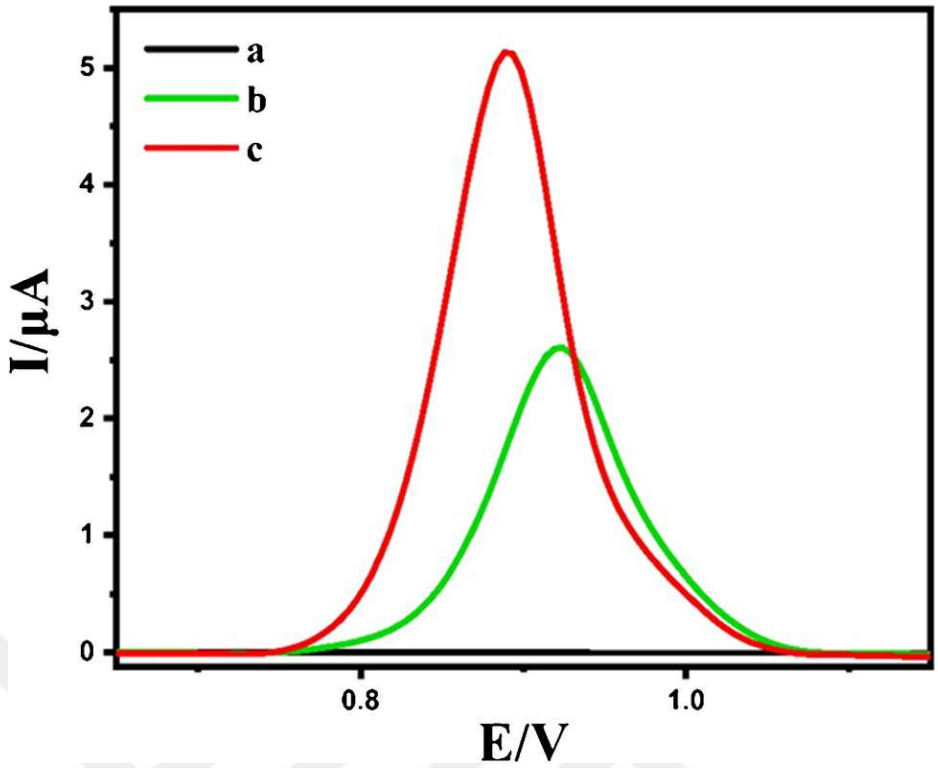
3.2.4. CKE ve NPCS/CKE üzerinde Niraparib'in Elektrokimyasal Yanıtı

pH 6,0'da 0,1 mg/ml B-R tampon çözeltisi içerisindeki 10,0 µM ERD'nin elektrokimyasal tayini için yalın ve modifiye elektrotların davranışı diferansiyel puls voltametrisi (DPV) ile analiz edilmiştir. Optimize edilmiş DPV parametreleri Çizelge 3.4'de açıklanmıştır.

Çizelge 3.4. ERD analizi için optimize edilmiş DPV parametreleri

Parametreler	Optimize edilmiş değerler
Başlangıç potansiyeli	0,4 V
Bitiş potansiyeli	1,2 V
Basamak potansiyeli	0,005 V
Tarama hızı	50 mV/s
Aralık süresi	0,1 s

ERD, yalın CKE üzerinde 2,6278 µA ve NPCS/CKE üzerinde 5,2524 µA pik akımı sergilemiştir (Şekil 3.38). Modifiye elektrot yanıtındaki yaklaşık iki kat artış CKE yüzeyine entegre edilen NPCS parçacıklarının, elektron transfer kinetiğini hızlandırması ve yüzey alanını artırmasıyla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca NPCS/CKE'nin gözenekli yapısı pik akımı değerlerini yükseltirken, pik potansiyellerinde kaymaya neden olmuştur (Abbas ve Amin, 2022). Sonuç olarak kimyasal olarak modifiye edilmiş elektrotların kullanımı, reaksiyonların daha düşük potansiyellerde gerçekleşmesini mümkün kılarak enerji verimliliğini artırırken, aynı zamanda katalitik aktiviteye bağlı olarak elektrotların hassasiyetini yükseltmektedir (Beitollahi vd., 2016).

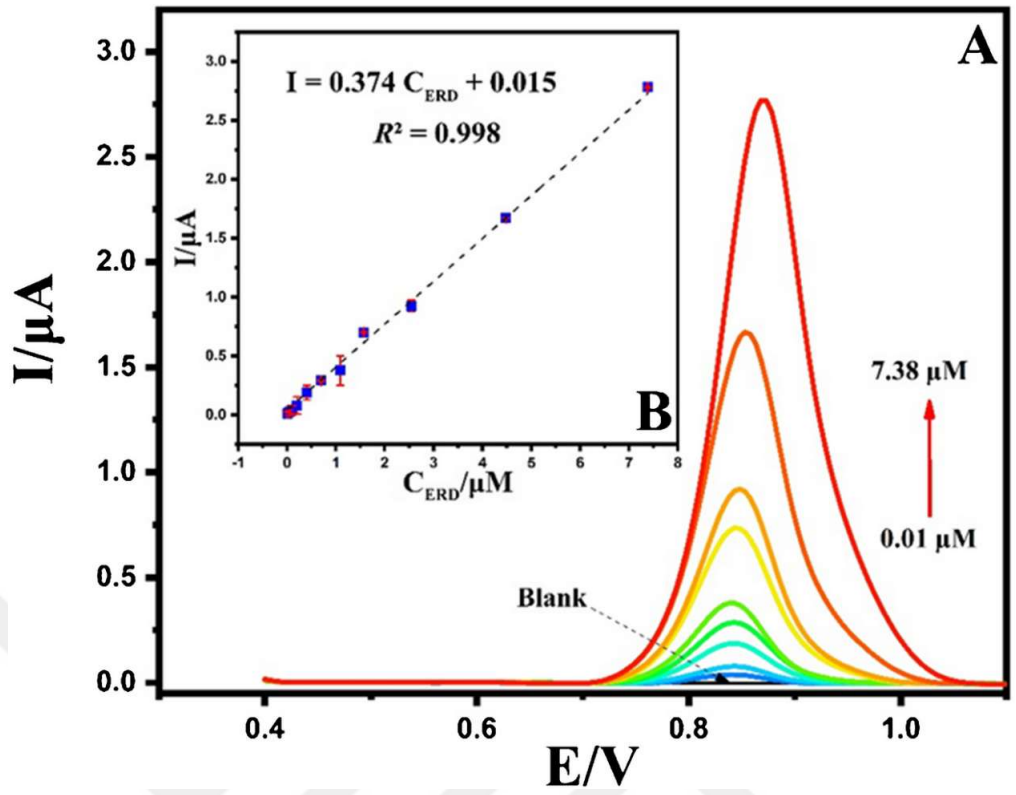


Şekil 3.38. B-R tamponunda (pH 6,0) 10,0 μM ERD'nin kör (— a), yalın CKE (— b) ve NPCS/CKE (— c) üzerindeki DPV voltamogramları.

3.2.5. Erdafitinib'e Ait Elektrokimyasal Yanıtın Konsantrasyona Bağlı Değişimi

Geliştirilen sensörün analitik performansını değerlendirmek amacıyla, optimum koşullar altında DPV yöntemiyle farklı ERD konsantrasyonları analiz edilmiştir. Ardından artan ERD konsantrasyonlarına (C_{ERD}) karşı pik akımları (I) çizilerek bir kalibrasyon eğrisi oluşturulmuştur. Sonuçlar, ERD için 0,01 – 7,38 μM arasında doğrusal bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Bu aralık için regresyon denklemi I = 0,374 C_{NRP} + 0,015 (R^2 = 0,998) olarak belirlenmiştir (Şekil 3.39).

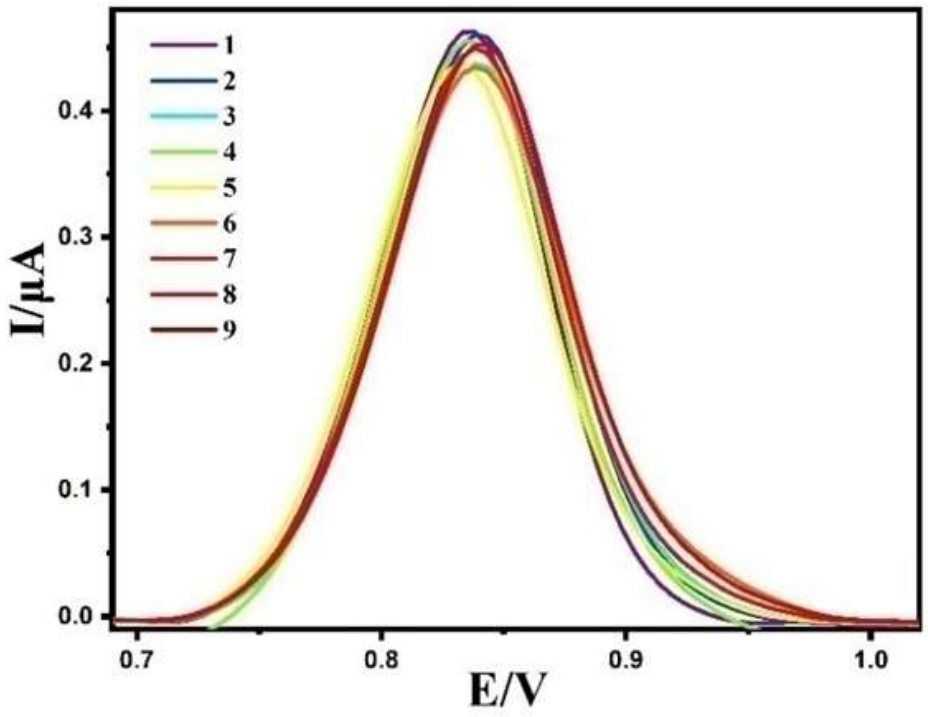
LOD (Teşhis sınırı) ve LOQ (Tayin sınırı), 3.3 ve 3.4 denklemleri kullanılarak hesaplanmıştır. Sonuç olarak çalışma kapsamında doğrusal çalışma aralığında LOD = 0,00336 μM ve LOQ = 0,0112 μM olarak hesaplanmıştır. Elde edilen bulgular, geliştirilen sensörün yüksek hassasiyet ve doğruluğa sahip olduğunu göstererek, ERD'nin çok düşük konsantrasyonlarda tespit edilme potansiyelini vurgulamaktadır. Bu özellik, sensörün farmasötik analizler ve klinik uygulamalarda kullanımını ilerletmek için büyük bir avantaj sunmaktadır.



Şekil 3.39. ERD'nin 0,01 ile 7,38 µM arasında değişen konsantrasyonlarının DPV'leri (A), pik akımları ve ERD konsantrasyonlarının doğrusal korelasyonu (B)

3.2.6. Tekrarlanabilirlik

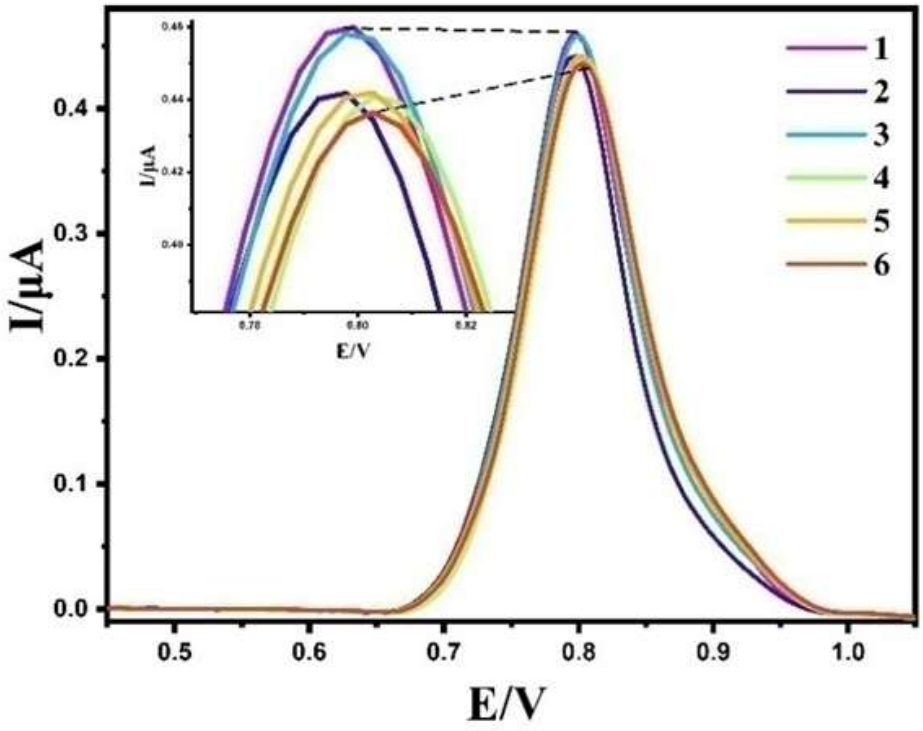
NPCS/CKE'nin tekrarlanabilirliğini test etmek amacıyla 9 ölçümü içeren bir değerlendirme gerçekleştirilmiştir. Bu ölçümler pH 6,0 B-R tamponunda aynı standart ERD çözeltileri ve elektrotlar ile gerçekleştirilmiş ve bu deneylerin sonuçları, %2,66'lık bir BSS ile yüksek tekrarlanabilirliği ortaya koymuştur. Voltamogramlar Şekil 3.40'te sunulmuştur.



Şekil 3.40. Tekrarlanabilirlik testleri için, pH 6,0 B-R tamponu içerisinde 0,1 μM ERD'nin DPV voltamogramları

3.2.7. Tekrar Üretilebilirlik

NPCS/CKE'nin tekrar üretilebilirliğini değerlendirmek için altı deney gerçekleştirilmiştir. pH 6,0 B-R tamponunda 0,1 μM NRP çözeltileri ile gerçekleştirilmiş bu deneylerin sonuçları, %2,13'lük bir BSS ile yüksek tekrar üretilebilirliği ortaya koymuştur. Voltamogramlar Şekil 3.41'da sunulmuştur.



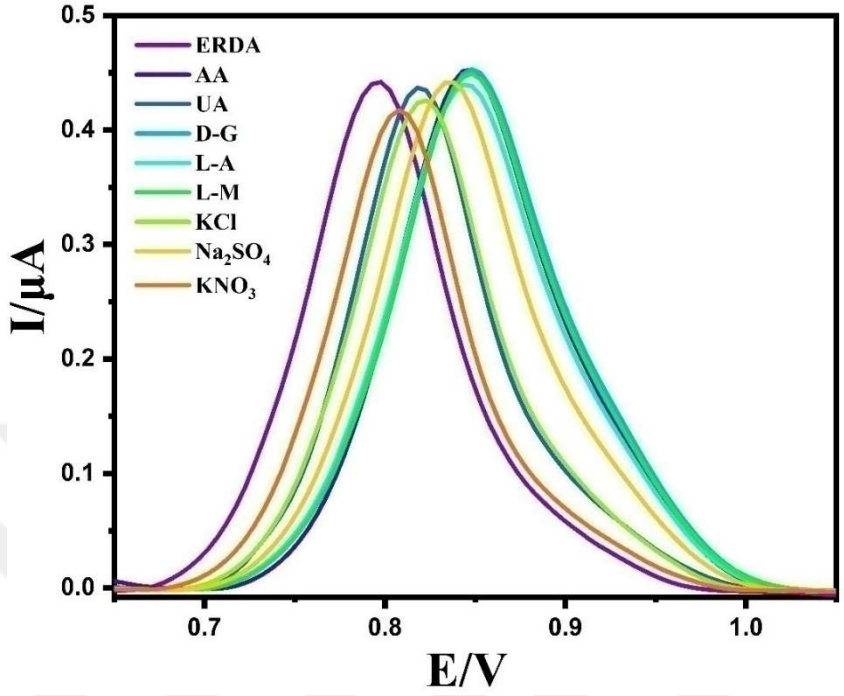
Şekil 3.41. Tekrar üretilebilirlik testleri için, pH 6,0 B-R tamponu içerisinde 0,1 μM ERD'nin DPV voltamogramları

3.2.8. Girişim Çalışmaları

Yüksek tekrarlanabilirlik ve yeniden üretilebilirlik özellikleriyle öne çıkan sensörün, hedef analite özgü yüksek seçicilik göstermesi temel bir gerekliliktir. Bu gereklilik sağlandığında, NPCS/CKE'nin karmaşık analitik uygulamalarda etkinliği ve kullanılabilirliği artacak ve farmasötik bilimler için güvenilir bir algılama platformu olarak konumu daha da güçlenecektir.

Bu çalışmada, voltametrik yöntemin seçiciliğini ve uygulanabilirliğini değerlendirmek amacıyla, ilaçlar ve biyolojik sıvılarda yaygın olarak bulunan çeşitli kimyasallar kullanılarak girişim etkileri araştırılmıştır. Bu sebeple C vitamini (askorbik asit (AA)), $C_5H_4N_4O_3$ (ürik asit (UA)), D-Glc (D-G), L-Arg (L-A), L-Met (L-M), KCl (potasyum klorür), Na_2SO_4 (sodyum sülfat) ve KNO_3 (potasyum nitrat) gibi kimyasal maddeler seçilmiştir. Erdafitinib'in elektrokimyasal analizi sırasında girişim etkilerini değerlendirmek üzere, analiz ortamına potansiyel girişim oluşturabilecek maddeler 1:1000 oranında ilave edilmiştir. Gerçekleştirilen ölçümler sonucu elde edilen voltamogramlar Şekil 3.42'da verilmiştir. Elde edilen sonuçlar, NRP'nin elektrokimyasal pik akımları üzerinde anlamlı bir

girişim etkisi olmadığını açıkça ortaya koymuş ve bu durum BSS değeriyle %2,55 oranında teyit edilmiştir.



Şekil 3.42. Girişim yapan maddelerin varlığında NPCS/CKE ile 0,1 μM ERD'nin DPV voltamogramları

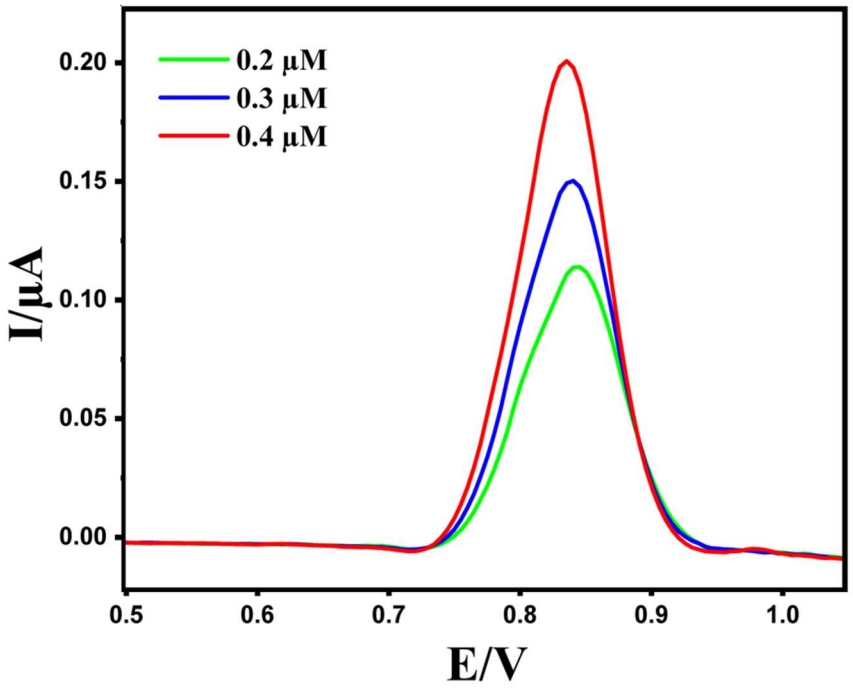
3.2.9. Geliştirilen Sensörün İdrar Numunelerine ve Farmasötik Dozaj Formlarına Uygulanması ve Geri Kazanımları

NPCS/CKE'nin pratik uygulamalardaki performansı, özellikle ERD'nin miktar tayini açısından, standart ekleme yöntemi ile idrar ve farmasötik preparatlar gibi çeşitli gerçek numunelerin analiziyle kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiştir. Çizelge 3.5'te gösterildiği gibi, sensör hem farmasötik formlarda hem de idrar numunelerinde düşük BSS değerleriyle tatmin edici geri kazanım oranları sergilemiş ve bu da sensörün farklı ortamlarda ERD tayini için etkili bir şekilde kullanılabileceğini kanıtlamıştır. Geri kazanım oranları tabletler için %100,34 ile %102,24, idrar numuneleri için ise %98,40 ile %101,04 arasında değişmiştir. Bu sonuçlar, yöntemin uygunluğunu ve geliştirilen sensörün doğruluğunu destekleyerek ERD tayininde önemli bir başarı ortaya koymaktadır.

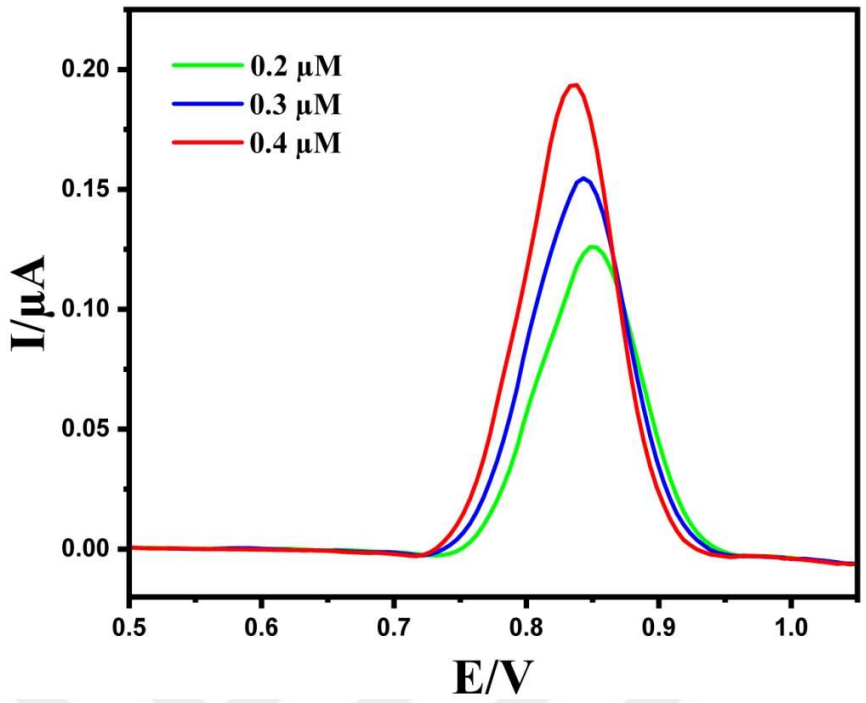
Çizelge 3.5. Tablet ve idrar örneklerinin ERD varlığında analizi

Nunume	Eklenen (µM)	Elde edilen (µM)	Bağıl Standart sapma (%)	Geri kazanım (%)
Tablet	0,2	0,204	2,25	102,24
	0,3	0,302	0,89	100,85
	0,4	0,401	1,30	100,34
İdrar	0,2	0,202	0,62	101,04
	0,3	0,295	0,57	98,40
	0,4	0,404	0,64	100,98

*n=3



Şekil 3.43. Farmasötik dozaj formlarının pH 6,0 B-R tamponu içinde farklı derişimlerde elde edilen voltamogramları



Şekil 3.44. İdrar numunelerinin pH 6,0 B-R tamponu içinde farklı derişimlerde elde edilen voltamogramları

4. TARTIŞMA

Bu doktora tezi çalışması kapsamında bimetal oksit nanoparçacıkları ile modifiye edilmiş camsı bir karbon elektrotun geliştirilmesiyle farmasötik ve biyolojik örneklerde NRP'nin başarılı ve doğru bir şekilde gözlemlenmesi sağlanmıştır. Bu yöntemin literatürdeki çalışmalara göre daha basit, ekonomik ve duyarlı olmasının yanı sıra NRP'nin ilk elektrokimyasal analizi olması gibi avantajları da bulunmaktadır. Geliştirilen sensör düşük tespit limiti, yüksek seçicilik, tekrarlanabilirlik ve üretilebilirlik gösterdi. Bu çalışma, RuO_2-Bi_2O_3/CKE'nin hem biyolojik (idrar) hem de farmasötik numuneleri kapsayan çok çeşitli gerçek numuneleri kullanarak gerçek dünya uygulamalarında NRP'yi ölçme yeterliliğini değerlendirdi. Diferansiyel Puls Voltammetrisi (DPV) yönteminin titizlikle uygulanması mükemmel tutarlılığı ortaya çıkardı ve sonuçlar, kapsüller için %99,63 ila %102,64 ve idrar numuneleri için %99,95 ila %103,52 arasında değişen övgüye değer geri kazanımlarla daha da doğrulandı.

Bu sensörün çeşitli matrislerdeki başarısı, gözlemlenen minimum bağıl standart sapma (BSS) ile birlikte, NRP'nin tespitinde sağlam ve çok yönlü bir araç olma potansiyelinin altını çiziyor. Dikkatlice kontrol edilen deney tasarımı, kapsamlı analiz ve sağlam istatistiksel değerlendirme, sensörün çeşitli alanlardaki uygulamasını toplu olarak doğrular.

Ayrıca sonuçlar, yöntemin teorik temeli ile pratik uygulaması arasındaki uyumu vurguluyor ve böylece sensörün güvenilir bir analitik araç olarak geçerliliğini doğruluyor. Yenilikçi malzeme mühendisliğinin, iyi optimize edilmiş elektrokimyasal yöntemlerin ve titiz deneysel uygulamanın birleşimi, klinik teşhis ve farmasötik kalite kontrolünde gerçek dünyada potansiyel sonuçlar doğuran bir teknolojiyle sonuçlandı.

Farmasötik ve biyolojik örneklerde NRP'nin kesin ve etkili tespiti, bimetal oksit nanoparçacıkları ile modifiye edilmiş camsı bir karbon elektrot oluşturularak gerçekleştirilmiştir. Sonraki değerlendirmeler, $I = 0{,}243C_{NRP} + 0{,}261$ olarak gösterilen bir korelasyon denklemi ve 0,990'lık bir ilgili belirleme katsayısı (R^2) ile NRP belirlemesi için 0,01 ila 9,39 µM'yi kapsayan doğrusal bir yanıt aralığı oluşturdu. Bu, NRP için 0,037 µM'de tespit sınırının (LOD) ve 0,124 µM'de miktar belirleme sınırının (LOQ) ayırt edilmesine olanak sağladı. Sahadaki mevcut çalışmalarla karşılaştırıldığında bu yaklaşım yenidir; daha fazla basitlik, maliyet etkinliği ve hassasiyet gibi faydalar sunar ve elektrokimyasal analizin

NRP'ye ilk uygulamasını temsil eder. Geliştirilen sensör düşük tespit eşiği, yüksek seçicilik, tekrarlanabilirlik ve üretilebilirlik sergiliyor. Sensörün farmasötik ve idrar örneklerinde gösterdiği mükemmel geri kazanım oranları memnuniyet verici sonuçlara yol açtı.

Bilimsel literatürde NRP'yi belirlemeye yönelik çok sayıda analitik teknik araştırılmış olsa da, bu tekniklerin çoğu karmaşık ve maliyetli cihazlara dayanmaktadır. Mevcut yöntemlerin kapsamlı bir incelemesi kayda değer bir boşluğu ortaya çıkarmıştır: NRP için elektrokimyasal bir yöntemin olmaması. Bu gözlem, mevcut çalışma için zemin hazırlayarak, kullanıcı dostu, hassas, basit, uygun maliyetli, çok yönlü ve NRP analizine hızlı yanıt verecek şekilde tasarlanmış yeni bir elektrokimyasal sensörün öncü gelişimine yönelik heyecanı ateşlemiştir. Çizelge 4.1, doğrusalaralıkve LOQ dikkatealınarak Niraparib konsantrasyon tayininin literatürde belgelenen önceki bulgularla karşılaştırmasını sunmaktadır.

Çizelge 4.1. Niraparib ilaç etken maddesiyle ilgili mevcut literatür bulguları**.**

Metod	**Kalibrasyon Aralığı (µM)**	**LOQ (µM)**	**Matriks**	**Referans**
YPSK-UV	15-120	15	Farmasötik dozaj formu	(Kamani ve Sujatha, 2022)
LC-MS/MS	0,001-0,5 0,001-0,1	0,023 0,006	İnsan plazması, İdrar	(Van Andel vd., 2017)
UPSK-MS/MS	300-200	300,1	İnsan plazması	(Krens vd., 2020)
DPV RuO_2-Bi_2O_3/CKE	0,1-9,39	0,12	Kapsül, İdrar	Bu çalışma.

Bu çalışmada, anti-kanser farmasötik bir ajan olan Erdafitinib'in miktarını belirlemek için yeni bir elektrokimyasal yöntem tanıttık. Bu yenilikçi yaklaşımda, erimiş tuz destekli yöntemle üretilen ZIF-12 tabanlı bir NPCS ile modifiye edilmiş bir elektrokimyasal sensör kullanılmaktadır. Bu yeni metodolojide, erimiş tuz destekli teknik kullanılarak üretilen ZIF-12 tabanlı bir NPCS ile modifiye edilmiş bir elektrokimyasal sensör kullanılmaktadır. Öncelikle, iç içe geçmiş gözenekli yapı maddelerin taşınmasını kolaylaştırmaktadır. Ayrıca, NPC malzemesinin elektronik iletkenliği azot katkısı ile arttırılmıştır. Ayrıca, yardımcı olarak erimiş tuz kullanan yöntem, karbon organizasyonu için rehberlik sağlayarak NPC malzemelerindeki grafitleşme derecesini artırır. Bu faydalar, tıbbi uygulamalarda elektrot modifikasyonu için bir malzeme olarak gözenekli karbonun ilerlemesini teşvik etmekle kalmaz, aynı zamanda alternative elektrot malzemelerinin geliştirilmesine de ilham verebilir.

Malzemenin benzersiz mikroyapısı, olağan üstü elektrokimyasal özelliklerine katkıda bulunuyor. Ortaya çıkan sensör, yüksek hassasiyet ve hassas seçicilik de dahil olmak üzere olağanüstü performans özellikleri göstererek biyolojik numunelerde ve farmasötik formülasyonlarda Erdafitinib analizi için umut verici bir araç olarak konumlanıyor. Sensör geniş bir doğrusal aralığı kapsar ve algılama için oldukça düşük eşikler sergileyerek karmaşık matrislerde Erdafitinib miktar tayini için sağlam, güvenli ve etkili bir yöntem oluşturur. Bu öncü elektrokimyasal teknik, klinik ortamlarda Erdafitinib tayini olanaklarını genişletmekle kalmıyor, aynı zamanda terapötik izleme ve özelleştirilmiş tıbbi bakım alanında yapılacak araştırmalar için de zemin hazırlıyor. Sonraki çalışmalar, bu elektrokimyasal tekniğin kullanımını ek anti-neoplastiklerle genişletmeyi keşfedebilir. Ayrıca, optimizasyon çalışmaları sensörü belirli farmasötik bileşikler için özelleştirerek elektrokimyasal analizi ilaç keşfi ve geliştirme alanında yeni boyutlara taşıyabilir.

Çizelge 4.2, doğrusal aralık ve LOQ dikkate alınarak Erdafitinib konsantrasyon tayininin literatürde belgelenen önceki bulgularla karşılaştırmasını sunmaktadır. Mevcut metodoloji basittir ve ön işlem prosedürlerine veya türevlendirme gibi zahmetli ve kimyasal yoğun reaksiyonlara olan ihtiyacı ortadan kaldırır. Bu nedenle, bu yöntemin hazırlık maliyetlerini önemli ölçüde azaltması ve mevcut standart prosedürlere kıyasla hızlı tespit sağlaması dikkat çekicidir. Ayrıca, tablodan da görülebileceği gibi, yöntem doğrusal aralık ve LOQ açısından literatürdeki çoğu çalışmadan üstündür. Bu durum, mevcut voltametrik yöntemin daha hassas olduğunu ve ERD tayini için yeterince geniş bir doğrusal aralık sunduğunu göstermektedir.

Çizelge 4.2. Erdafitinib ilaç etken maddesiyle ilgili mevcut literatür bulguları

Metod	**Kalibrasyon Aralığı (µM)**	**LOQ (µM)**	**Matriks**	**Referans**
YPSK-UV	0,05 - 2	0,05	Sıçan plazması	(Elawady vd., 2021)
YPSK-UV	0,5 - 50	0,5	Simüle tablet	(Elawady vd., 2022).
LC-MS/MS	0,003 - 1	0,003	İnsan plazması	(Elawady vd., 2020)
UPSK-MS/MS	0,001 - 0,5	0,001	Beagle köpek plazması	(Ruan vd., 2021)
UPSK-MS/MS	0,0005 - 1	0,0005	İnsan plazması	(Ali vd., 2022)
Spektroflorimetri	0,05 - 0,8	0,0435	Simüle tablet, İnsan plazması	(Elawady vd., 2022)
DPV NPCS/CKE	0,01 - 7,38	0,0112	Tablet, İdrar	Bu çalışma.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kanser vakalarında hızlanan küresel artışın ortasında, gelişmiş terapötik ajanların geliştirilmesini teşvik etmek için dünya çapındaki çabalarda paralel bir artış olmuştur ve Niraparib ve Erdafitnib gibi antineoplastik ajanların önemli rolü ortaya çıkmıştır.

Niraparib ve Erdafitinib'in belirlenmesi için bilimsel literatürde birçok analitik teknik araştırılmış olmasına rağmen, elektrokimyasal bir yönteme henüz yer verilmemiştir. Bu tezde çalışması kapsamında, Niraparib ve Erdafitinib farmasötik bileşenlerinin elektrokimyasal özellikleri ilk kez değerlendirilmiştir ve oksidasyon mekanizmalarında yer alan elektron ve proton transfer süreçleri önerilmiştir. Ayrıca, bu ilaçlar için voltametrik analiz yöntemleri tasarlanmış ve analitik yöntemlerin uygulamaları başarıyla gerçekleştirilmiştir.

Farmasötik ve biyolojik numunelerde NRP'nin başarılı bir şekilde tespiti için bimetal oksit nanoparçacıklarla modifiye edilmiş bir camsı karbon elektrot, ERD'nin tespiti için NPCS/CKE geliştirilmiştir. Geliştirilen sensörler düşük algılama limiti, yüksek seçicilik, tekrarlanabilirlik ve tekrar üretilebilirlik göstermiştir. Sensörün farmasötik numunelerde ve idrar numunelerinde gösterdiği mükemmel geri kazanım oranları ile tatmin edici sonuçlar elde edilmiştir.

Her bir etken madde için özgün elektrokimyasal analiz yöntemleri geliştirilmiş ve bu yöntemlerin parametreleri optimize edilerek en yüksek duyarlılık seviyesine ulaşılmıştır. Geliştirilen yöntemlerin güvenilirliği ve doğruluğu validasyon çalışmalarıyla doğrulanmıştır. Ayrıca, her bir madde için geliştirilen yöntemler ve sensörler kullanılarak analitik uygulamalar başarıyla gerçekleştirilmiştir.

Geliştirilen elektrokimyasal sensörler, hem farmasötik formülasyonlarda hem de idrar numunelerinde NRP ve ERD'nin ölçülmesinde güçlü bir etkinlik göstererek, klinik uygulamadaki potansiyel uygulamasını doğruladı. Bu araştırma, Niraparib ve Erdafitinib'in saptanması ve izlenmesi için erişilebilir, uygun maliyetli ve güvenilir bir alternatif sunarak kanser tedavilerinin analitik arayışında yeni bir çağın habercisi oluyor ve böylece kişiselleştirilmiş onkoloji tedavisinin daha geniş kapsamına katkıda bulunuyor.

KAYNAKLAR

Abbas, A. and Amin, H. M. (2022). Silver nanoparticles modified electrodes for electroanalysis: An updated review and a perspective. *Microchemical Journal*, *175*, 107166. https://doi.org/10.1016/j.microc.2021.107166

Aleksić, M. M., Radulović, V., Agbaba, D. & Kapetanović, V. (2013). An extensive study of electrochemical behavior of brimonidine and its determination at glassy carbon electrode. *ElectrochimicaActa*, *106*, 75-81. https://doi.org/10.1016/j.electacta.2013.05.053

Alhmoud, J. F., Woolley, J. F., Al Moustafa, A.-E. & Mallei, M. I. (2021). DNA damage/repair management in cancers. *Advances in medical biochemistry, genomics, physiology, and pathology*, 309-339.

Ali, E. A., Iqbal, M., Mostafa, G. A., Alhazani, M. R. & Asiri, Y. A. (2022). Ecofriendly, Simple, Fast and Sensitive UPSK-MS/MS Method for Determination of Erdafitinib, a Novel Tyrosine Kinase Inhibitor, in PlasmaandIts Application toMetabolic Stability. *Applied Sciences*, *12*(17), 8625. https://doi.org/10.3390/app12178625

Andújar, J. M. and Segura, F. (2009). Fuelcells: History and updating. A walk along two centuries. *Renewable and sustainable energy reviews*, *13*(9), 2309-2322. https://doi.org/10.1016/j.rser.2009.03.015

Ansari, S., Ansari, M. S., Satsangee, S. P. & Jain, R. (2021). Bi2O3/ZnO nanocomposite: Synthesis, characterizations and its application in electrochemical detection of balofloxacin as an anti-bioticdrug. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, *11*(1), 57-67. https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.013

Ashakirin, S. N., Haniff, M. A. S. M., Zaid, M. H. M., Razipwee, M. F. M. & Mahmoudi, E. (2022). Urease immobilized electrodeposited silver reduce graphene oxide modified screen-printed carbon electrode for highly urea detection. *Measurement*, *196*, 111058. https://doi.org/10.1016/j.measurement.2022.111058

Bard, A. J., Faulkner, L. R. & White, H. S. (2022). *Electrochemical methods: fundamentals and applications*. John Wiley & Sons.

Beck, T. R. (2014). ECS classics: Halland Héroult and the discovery of aluminum electrolysis. *The Electrochemical Society Interface*, *23*(2), 36. DOI 10.1149/2.F01142if

Beitollahi, H., Ivari, S. G. & Torkzadeh-Mahani, M. (2016). Voltammetric determination of 6-thioguanine and folic acid using a carbon paste electrode modified with ZnO-CuO nanoplates and modifier. *Materials Science and Engineering: C*, *69*, 128-133. https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.06.064

Bhauriyal, P., Mahata, A. &Pathak, B. (2018). Graphene-like carbon–nitride monolayer: a potential anode material for Na-and K-ion batteries. *The Journal of Physical Chemistry C*, *122*(5), 2481-2489. https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.7b09433

Bi, R.-R., Wu, X.-L., Cao, F.-F., Jiang, L.-Y., Guo, Y.-G. & Wan, L.-J. (2010). Highly dispersed RuO2 nanoparticles on carbon nanotubes: facile synthesis and enhanced super capacitance

performance. *The Journal of Physical Chemistry C*, *114*(6), 2448-2451. https://doi.org/10.1021/jp9116563

Bossel, U. (2024). Birth of theFuel Cell. In *FuelCells: From Birth to Maturity* (pp. 1-46). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-031-44539-2_1

Bray, F., Laversanne, M., Weiderpass, E. & Soerjomataram, I. (2021). The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. *Cancer*, *127*(16), 3029-3030. https://doi.org/10.1002/cncr.33587

Chatraei, F. and Zare, H. R. (2012). A comparative study of the electrochemical characteristics and simultaneous determination of dopamine, acetaminophen, and aspirin at a ruthenium oxide nanoparticles modified glassy carbon electrode versus a bareone. *AnalyticalMethods*, *4*(9), 2940-2947. https://doi.org/10.1039/C2AY25402F

Cheek, G. T. and Nelson, R. (1978). Applications of chemically modified electrodes to analysis of metal ions. *Analytical Letters*, *11*(5), 393-402. https://doi.org/10.1080/00032717808067880

Clark Jr, L. C. and Clark, E. W. (1987). A personalized history of the Clark oxygen electrode. *International anesthesiology clinics*, *25*(3), 1-29.

Clark Jr, L. C. and Lyons, C. (1962). Electrode systems for continuous monitoring in cardiovascular surgery. *Annals of the New York Academy of sciences*, *102*(1), 29-45.

Compton, R. G. and Banks, C. E. (2007). *Understanding voltammetry.* World Scientific. https://doi.org/10.1142/9781800615984_0005

Cremer, M. (1906). The cause of the electromotor properties of tissue, and a contribution to the science of polyphasic electrolytes. *Zeitschrift Fur Biologie*, *29*, 562-608.

Cui, W., Aouidate, A., Wang, S., Yu, Q., Li, Y. & Yuan, S. (2020). Discovering anti-cancer drugs via computational methods. *Frontiers in pharmacology*, *11*, 733. https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00733

Davy, H. (1808). I. The Bakerian Lecture, on some new phenomena of chemical changes produced by electricity, particularly the decomposition of the fixed Alkalies, and the exhibition of the new substances which constitute their bases; and on the general nature of alkaline bodies. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*(98), 1-44. https://doi.org/10.1098/rstl.1808.0001

Davy, H. (1826). XXVII. The Bakerian Lecture. On the relations of electrical and chemical changes. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*(116), 383-422. https://doi.org/10.1098/rstl.1826.0031

Demir, E. and Silah, H. (2020). Development of a new analytical method for determination of veterinary drug oxyclozanide by electrochemical sensor and its application to pharmaceutical formulation. *Chemosensors*, *8*(2), 25. https://doi.org/10.3390/chemosensors8020025

Díez, N., Ferrero, G. A., Sevilla, M. & Fuertes, A. B. (2019). A sustainable approach to hierarchically porous carbons from tannic acid and the irutilization in supercapacitive energy

storage systems. *Journal of Materials Chemistry A*, *7*(23), 14280-14290. DOI: 10.1039/C9TA01712G

Diez, N., Fuertes, A. B. & Sevilla, M. (2021). Molten salt strategies towards carbon materials for energy storage and conversion. *Energy Storage Materials*, *38*, 50-69. https://doi.org/10.1021/acsanm.4c00010

Ealia, S. A. M. and Saravanakumar, M. P. (2017). A review on the classification, characterisation, synthesis of nanoparticles and their application. IOP conferenceseries: materials science and engineering, DOI 10.1088/1757-899X/263/3/032019

Eddaoudi, M., Moler, D. B., Li, H., Chen, B., Reineke, T. M., O'keeffe, M. & Yaghi, O. M. (2001). Modular chemistry: secondary building units as a basis for the design of highly porous and robust metal− organic carboxylate frameworks. *Accounts of chemical research*, *34*(4), 319-330. https://doi.org/10.1021/ar000034b

Elawady, T., Khedr, A., El-Enany, N. & Belal, F. (2020). LC-MS/MS determination of erdafitinib in human plasma after SPE: Investigation of the method greenness. *Microchemical Journal*, *154*, 104555. https://doi.org/10.1016/j.microc.2019.104555

Elawady, T., Khedr, A., El-Enany, N. & Belal, F. (2021). HPLC-UV determination of erdafitinib in mouse plasma and its application to pharmacokinetic studies. *Journal of Chromatography B*, *1171*, 122629. https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2021.122629

Elawady, T., Khedr, A., El-Enany, N. & Belal, F. (2022). Utility of Kolliphor RH 40 in micellar sensitized fluorescence of the novel tyrosine kinase inhibitor "Erdafitinib": Application to human plasma. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, *278*, 121327. https://doi.org/10.1016/j.saa.2022.121327

Elawady, T., Khedr, A., Nahed, E.-E. & Belal, F. (2022). Study of erdafitinib stress degradation behavior using HPLC-UV analysis and multi stage fragmentation ion trap mass spectrometry. *Microchemical Journal*, *179*, 107432. https://doi.org/10.1016/j.microc.2022.107432

Erk, N., Bouali, W., Mehmandoust, M. & Soylak, M. (2022). An Electrochemical Sensor for Molnupiravir Based on a Metal-Organic Framework Composited with Poly (3, 4-ethylene dioxythiophene): Poly (styrene sulfonate). *Chemistry Select*, *7*(46), e202203325. https://doi.org/10.1002/slct.202203325

Erk, N., Vural, Ö., Bouali, W., Genc, A. A., Gnanasekaran, L. & Karimi-Maleh, H. (2023). Smart and sensitive nanomaterial-based electrochemical sensor for the determination of a poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor anticancer agent. *Environmental Research*, *238*, 117082. https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.117082

Erkmen, C., Unal, D. N., Kurbanoglu, S. & Uslu, B. (2022). Basics of electrochemical sensors. In *Organic electrodes: fundamental to advanced emerging applications* (pp. 81-99). Springer.

Faraday, M. (1833). XXVIII. Experimental researches in electricity.—fifth series. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*(123), 675-710. https://doi.org/10.1098/rspl.1830.0130

Flahaut, E., Peigney, A., Laurent, C., Marliere, C., Chastel, F. & Rousset, A. (2000). Carbon nanotube–metal–oxide nanocomposites: microstructure, electrical conductivity and mechanical properties. *Acta Materialia,* 48(14), 3803-3812. https://doi.org/10.1016/S1359-6454(00)00147-6

Ferreira, M. F., Castro-Camus, E., Ottaway, D. J., López-Higuera, J. M., Feng, X., Jin, W., Jeong, Y., Picqué, N., Tong, L. & Reinhard, B. M. (2017). Roadmap on optical sensors. *Journal of Optics*, *19*(8), 083001. DOI 10.1088/2040-8986/aa7419

Fink, J. K. (2012). *Polymeric sensors and actuators*. John Wiley&Sons.

Galus, Z. (1976). Fundamentals of electrochemical analysis. *(No Title)*.

Gan, N., Sun, Q., Tang, P., Wu, D., Xie, T., Zhang, Y. & Li, H. (2019). Determination of interactions between human serum albumin and niraparib through multi-spectroscopic and computational methods. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, *206*, 126-134. https://doi.org/10.1016/j.saa.2018.07.100

Gedes, L. and Hoff, H. (1971). The discovery of bioelectricity and current electricity. *IEEE Spectrum*, *8*(12), 38-46. DOI: 10.1109/MSPEC.1971.5217888

Gilbertus, G. (1956). De magnete, magneticisque corporibus, et de magno magnete tellure. Petrus Short.

Grieshaber, D., MacKenzie, R., Vörös, J. & Reimhult, E. (2008). Electrochemical biosensors-sensor principles and architectures. *Sensors,* 8(3), 1400-1458. https://doi.org/10.3390/s80314000

Heins, M. J., de Jong, J. D., Spronk, I., Ho, V. K., Brink, M. &Korevaar, J. C. (2017). Adherencetocancertreatmentguidelines: influence of general andcancer-specificguidelinecharacteristics. *TheEuropeanJournal of PublicHealth*, *27*(4), 616-620. https://doi.org/10.1093/eurpub/ckw234

Howland, R. and Mice, M. (2006). Lippincott's Illustrated Reviews: Farmakoloji. 3. *Baskı, İstanbul, Nobel matbacılık*.

Ibrahim, M., Ibrahim, H., Almandil, N. & Kawde, A.-N. (2018). Gold nanoparticles/f-MWCNT nanocomposites modified glassy carbon paste electrode as a novel voltammetric sensor for the determination of cyproterone acetate in pharmaceutical and human body fluids. *Sensors and Actuators B: Chemical*, *274*, 123-132. https://doi.org/10.1016/j.snb.2018.07.105

Ison, G., Howie, L. J., Amiri-Kordestani, L., Zhang, L., Tang, S., Sridhara, R., Pierre, V., Charlab, R., Ramamoorthy, A. & Song, P. (2018). FDA approval summary: niraparib for the maintenance treatment of patients with recurrent ovarian cancer in response to platinum-based chemotherapy. *Clinical Cancer Research*, *24*(17), 4066-4071. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-0042

Janata, J. and Janata, J. (1989). Electrochemical sensors. *Principles of chemical sensors*, 81-239.

Julkapli, N. M. and Bagheri, S. (2015). Graphene supported heterogeneous catalysts: An overview. *International Journal of Hydrogen Energy*, *40*(2), 948-979. https://doi.org/10.1016/j.ijhydene.2014.10.129

Kalcher, K. (1985). Voltammetrische Bestimmung von Iodid mit einer mit Anionenaustauschern modifizierten Kohlepasteelektrode. *Fresenius' Zeitschrift für analytische Chemie*, *321*(7), 666-670. DOI 10.1007/BF00489632

Kalcher, K. (1986). A new method for the voltammetric determination of nitrite. *Talanta*, *33*(6), 489-494. https://doi.org/10.1016/0039-9140(86)80260-0

Kamani, V. G. and Sujatha, M. (2022). an Innovative Stability Indicating HPLC Method With Impurity Profiling of Niraparib-an Anticancer Drug in Pharmaceutical Formulations. *Rasayan J. Chem.*, *15*, 2976-2983. http://doi.org/10.31788/RJC.2022.1546590

Kanjanapan, Y., Lheureux, S. & Oza, A. M. (2017). Niraparib for the treatment of ovarian cancer. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, *18*(6), 631-640. https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1297423

Karakaya, S. and Dilgin, Y. (2023). The application of multi-walled carbon nanotubes modified pencil graphite electrode for voltammetric determination of favipiravir used in COVID-19 treatment. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*, 1-11. https://doi.org/10.1007/s00706-023-03082-3

Karimi-Maleh, H., Ahanjan, K., Taghavi, M. & Ghaemy, M. (2016). A novel voltammetric sensor employing zinc oxide nanoparticles and a new ferrocene-derivative modified carbon paste electrode for determination of captopril in drug samples. *Analytical Methods*, *8*(8), 1780-1788. DOI https://doi.org/10.1039/C5AY03284A

Karimi-Maleh, H., Sheikhshoaie, I. & Samadzadeh, A. (2018). Simultaneous electrochemical determination of levodopa and piroxicam using a glassy carbon electrode modified with a ZnO–Pd/CNT nanocomposite. *RSC advances*, *8*(47), 26707-26712. DOI:10.1039/C8RA03460E

Kelter, P. B., Mosher, M. D. & Scott, A. (2008). *Chemistry: the practical science*. Cengage Learning.

Kim, D. K., Byun, J. S., Moon, S., Choi, J., Chang, J. H. & Suk, J. (2022). Molten salts approach of metal-organic framework-derived nitrogen-doped porous carbon as sulfur host for lithium-sulfur batteries. *Chemical Engineering Journal*, *441*, 135945. https://doi.org/10.1016/j.cej.2022.135945

Kolthoff, I. and Laitinen, H. (1940). The voltammetric determination of oxygen. *Science*, *92*(2381), 152-154. DOI: 10.1126/science.92.2381.152

Komorsky-Lovrić, Š. (2009). Working electrodes. *In Electroanalytical Methods: Guide to Experiments and Applications* (pp. 273-290). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-642-02915-8_14

Korgaonkar, K., Pollet, B. G., Seetharamappa, J. & Kalanur, S. S. (2023). Ecofriendly Synthesis of Tenorite (CuO) Nanoparticles Composite with β-cyclodextrin as an Electrochemical Sensor

for the Determination of the Anticancer Drug Phloretin. *Journal of The Electrochemical Society*. DOI 10.1149/1945-7111/ace009

Krens, S. D., van der Meulen, E., Jansman, F. G., Burger, D. M. & van Erp, N. P. (2020). Quantification of cobimetinib, cabozantinib, dabrafenib, niraparib, olaparib, vemurafenib, regorafenib and its metabolite regorafenib M2 in human plasmaby UPLC–MS/MS. *Biomedical Chromatography*, *34*(3), e4758. https://doi.org/10.1002/bmc.4758

Kreuter, W. and Hofmann, H. (1998). Electrolysis: the important energy transformer in a world of sustainable energy. *International Journal of Hydrogen Energy*, *23*(8), 661-666. https://doi.org/10.1016/S0360-3199(97)00109-2

Kundu, B. K. (2023). Introduction to sensors and types of biosensors. In *Multifaceted Bio-sensing Technology* (pp. 1-12). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-323-90807-8.00002-6

Laitinen, H. andKolthoff, I. (1941). Voltammetry with Stationary Microelectrodes of Platinum Wire. *The Journal of Physical Chemistry*, *45*(7), 1061-1079. https://doi.org/10.1021/j150412a002

Lavanya, G., Sunil, M., Eswarudu, M., Eswaraiah, M. C., Harisudha, K. & Spandana, B. N. (2013). Analytical method validation: an updated review. *International Journal of Pharmaceutical Sciencesand Research*, *4*(4), 1280.

Li, G., Wan, X., Xia, Y., Tuo, D., Qi, X., Wang, T., Mehmandoust, M., Erk, N., He, Q. & Li, Q. (2023). Lamellar α-Zirconium phosphate nanoparticles supported on N-doped graphene nanosheets as electrocatalysts for the detection of levofloxacin. *ACS Applied Nano Materials*, *6*(18), 17040-17052. https://doi.org/10.1021/acsanm.3c03162

Li, J., Tian, L., Liang, F., Wang, J., Han, L., Zhang, J., Ge, S., Dong, L., Zhang, H. & Zhang, S. (2019). Molten salt synthesis of hierarchicalporous N-doped carbon submicrospheres for multifunctional applications: high performance supercapacitor, dye removal and CO2 capture. *Carbon*, *141*, 739-747. https://doi.org/10.1016/j.carbon.2018.09.061

Li, T., Xu, Y., Qian, X., Yue, Q. & Kang, Y. (2020). Low-temperature molten salt synthesis for ligand-free transition metal oxide nanoparticles. *ACS Applied Energy Materials*, *3*(4), 3984-3990. https://doi.org/10.1021/acsaem.0c00403

Li, X. and Zhi, L. (2018). Graphene hybridization for energy storage applications. *Chemical Society Reviews*, *47*(9), 3189-3216. DOI: https://doi.org/10.1039/C7CS00871F

Liu, W., Wang, K., Li, C., Zhang, X., Sun, X., Han, J., Wu, X.-L., Li, F. & Ma, Y. (2018). Boostingsolid-state flexible supercapacitors by employing tailored hierarchical carbon electrodes and a high-voltage organic gel electrolyte. *Journal of Materials Chemistry A*, *6*(48), 24979-24987. DOI: https://doi.org/10.1039/C8TA09839E

Loza, K., Heggen, M. & Epple, M. (2020). Synthesis, structure, properties, and applications of bimetallic nanoparticles of noble metals. *Advanced functional materials*, *30*(21), 1909260. https://doi.org/10.1002/adfm.201909260

Lubert, K.-H., Schnurrbusch, M. & Thomas, A. (1982). Preconcentration and determination of uranyl ions on electrodes modified by tri-n-octylphosphine oxide. *Analytica Chimica Acta*, *144*, 123-136. https://doi.org/10.1016/S0003-2670(01)95525-4

Lubert, K. H. and Kalcher, K. (2010). History of electroanalytical methods. *Electroanalysis*, *22*(17-18), 1937-1946. https://doi.org/10.1002/elan.201000087

Ma, Y., Chen, X., Cao, P., Wang, Y., Li, F., Li, L. & Zhang, W. (2022). Employing ZIF-67 architectures into 1D binder-free Co3O4-based carbon fiber composites for advanced sodium-ion storage application. *Journal of Alloysand Compounds*, *890*, 161907. https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2021.161907

Maity, D., Sahoo, S. R. & Saha, S. (2023). Synthesis and characterization of nanomaterials for electrochemical sensors. In *Recent Developments in Green Electrochemical Sensors: Design, Performance, and Applications* (pp. 193-222). ACS Publications. DOI: 10.1021/bk-2023-1437.ch009

Mandal, R., Baranwal, A., Srivastava, A. & Chandra, P. (2018). Evolving trends in bio/chemical sensor fabrication incorporating bimetallic nanoparticles. *Biosensors and Bioelectronics*, *117*, 546-561. https://doi.org/10.1016/j.bios.2018.06.039

Mattiuzzi, C. and Lippi, G. (2019). Current cancer epidemiology. *Journal of epidemiology and global health*, *9*(4), 217. https://doi.org/10.2991/jegh.k.191008.001

Mohammadpour-Haratbar, A., Kiaeerad, P., Mazinani, S., Bazargan, A. M. & Sharif, F. (2022). Bimetallic nickel–cobalt oxide nanoparticle/electrospun carbon nanofiber composites: Preparation and application for supercapacitor electrode. *Ceramics International*, *48*(7), 10015-10023. https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2021.12.210

Montazeri, K. and Bellmunt, J. (2020). Erdafitinib for the treatment of metastatic bladder cancer. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, *13*(1), 1-6. https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1702025

Mustafa, S. K., Khan, M. F., Sagheer, M., Kumar, D. & Pandey, S. (2024). Advancements in biosensors for cancer detection: revolutionizing diagnostics. *Medical Oncology,* 41(3), 73. https://doi.org/10.1007/s12032-023-02297-y

Nernst, W. (1888). Zur kinetik der in lösung befindlichen körper. *Zeitschrift für physikalische Chemie,* 2(1), 613-637.

Nicholson, W. (1800). Account of the new electrical or galvanic apparatus of Sig. Alex. Volta, and experiments performed with th esame. *Journal of natural philosophy, chemistry and the arts*, *4*, 179-191.

Oyama, N. and Anson, F. C. (1979). Polymeric ligands as anchoring groups for the attachment of metal complexes to graphite electrode surfaces. *Journal of the American Chemical Society*, *101*(13), 3450-3456. https://doi.org/10.1021/ja00507a005

Patranabi, D. (2003). *Sensors and Tranducers*. PHI Learning Pvt. Ltd.

Peng, M., Xiao, D., Bu, Y., Long, J., Yang, X., Lv, S. & Yang, X. (2021). Novel combination therapies for the treatment of bladder cancer. *Frontiers in Oncology*, *10*, 539527. https://doi.org/10.3389/fonc.2020.539527

Pera, M. (2014). *The ambiguous frog: the Galvani-Volta controversy on animal electricity* (Vol. 173). Princeton University Press.

Ponomarev, N. P. and Kallioinen, M. (2020). Synergy between alkali activation and a salt template in superactivecarbon production from lignin. *Nanotechnology*, *32*(8), 085605. DOI:10.1088/1361-6528/abc9eb

Prado, T. M., Cincotto, F. H., Moraes, F. C. & Machado, S. A. (2017). Electrochemical sensor-based ruthenium nanoparticles on reduced graphene oxide for the simultaneous determination of ethinylestradiol and amoxicillin. *Electroanalysis*, *29*(5), 1278-1285. https://doi.org/10.1002/elan.201700014

Pwavodi, P. C., Ozyurt, V. H., Asir, S. & Ozsoz, M. (2021). Electrochemical sensor for determination of various phenolic compounds in wine sample susing Fe3O4 nanoparticles modified carbon paste electrode. *Micromachines*, *12*(3), 312. https://doi.org/10.3390/mi12030312

Qureshi, U., Hameed, B. & Ahmed, M. (2020). Adsorption of endocrine disrupting compounds and other emerging contaminants using lignocellulosic biomass-derived porous carbons: A review. *Journal of Water Process Engineering*, *38*, 101380. https://doi.org/10.1016/j.jwpe.2020.101380

Raghavan, P. and Ahn, J.-H. (2021). The great nobel prize history of lithium-ion batteries: The new era of electrochemical energy storage solutions. In *Polymer Electrolytes for Energy Storage Devices* (pp. 35-55). CRC Press.

Randles, J. E. (1948). A cathode ray polarograph. Part II.—The current-voltage curves. *Transactions of the Faraday Society*, *44*, 327-338. DOI: https://doi.org/10.1039/TF9484400327

Ravichandran, K. and Baldwin, R. (1981). Chemically modified carbon paste electrodes. *Journal of Electroanalytical Chemistry and Interfacial Electrochemistry*, *126*(1-3), 293-300. https://doi.org/10.1016/S0022-0728(81)80438-X

Reddy, A. L. M., Gowda, S. R., Shaijumon, M. M. & Ajayan, P. M. (2012). Hybrid nanostructures for energy storage applications. *Advanced Materials*, *24*(37), 5045-5064. https://doi.org/10.1002/adma.201104502

Roopan, S. M., Surendra, T. V., Elango, G. & Kumar, S. H. S. (2014). Biosynthetic trends and future aspects of bimetallic nanoparticles and its medicinal applications. *Applied microbiology and biotechnology*, *98*, 5289-5300. https://doi.org/10.1007/s00253-014-5736-1

Roubal, K., Myint, Z. W. & Kolesar, J. M. (2020). Erdafitinib: A novel therapy for FGFR-mutated urothelial cancer. *American Journal of Health-System Pharmacy*, *77*(5), 346-351. https://doi.org/10.1093/ajhp/zxz329

Ruan, L.-h., Fan, L.-l., Wang, K., Zhang, W.-q., Wang, X.-j. & Qiu, X.-j. (2021). The effect of posaconazole and isavuconazole on the pharmacokinetics of erdafitinib in beagle dogs by UPLC-MS/MS. *Frontiers in pharmacology*, *12*, 749169. https://doi.org/10.3389/fphar.2021.749169

Santos, J. L. andFarahi, F. (2014). *Handbook of optical sensors*. Crc Press.

Saqib, M., Dorozhko, E. V., Barek, J., Vyskocil, V., Korotkova, E. I. & Shabalina, A. V. (2021). A laser reduced graphene oxide grid electrode for the voltammetric determination of carbaryl. *Molecules*, *26*(16), 5050. https://doi.org/10.3390/molecules26165050

Sawyer, A. J., Piepmeier, J. M. & Saltzman, W. M. (2006). Cancerissue: new methods for direct delivery of chemotherapy for treating brain tumors. *The Yale journal of biology and medicine*, *79*(3-4), 141.

Scholz, F. (2013). The role and fate of female electrochemists in the Soviet Union: Ol'ga Al'fredovna Songina—a pioneer of electrochemical solid-state analysis and Yevgeniya Nikolayevna Varasova—a pioneer of polarography. *Journal of Solid State Electrochemistry*, *17*, 1493-1504. https://doi.org/10.1007/s10008-013-2107-2

Schröder, U. (2020). Electrochemistry: connector of sciences. *Journal of Solid State Electrochemistry,* 24(9), 2179-2180. https://doi.org/10.1007/s10008-020-04665-4

Scott, E. C., Baines, A. C., Gong, Y., Moore Jr, R., Pamuk, G. E., Saber, H., Subedee, A., Thompson, M. D., Xiao, W. & Pazdur, R. (2023). Trends in the approval of cancer therapies by the FDA in the twenty-first century. *Nature Reviews Drug Discovery,* 22(8), 625-640. https://doi.org/10.1038/s41573-023-00723-4

Scott, L. J. (2017). Niraparib: first global approval. *Drugs*, *77*, 1029-1034. https://doi.org/10.1007/s40265-017-0752-y

Ševčík, A. (1948). Oscillographic polarography with periodical triangular voltage. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*, *13*, 349-377. https://doi.org/10.1135/cccc19480349

Sevilla, M., Díez, N. & Fuertes, A. B. (2021). More sustainable chemical activation strategies for the production of porouscarbons. *ChemSusChem*, *14*(1), 94-117. https://doi.org/10.1002/cssc.202001838

Shukla, K. A. and Kumar, T. P. (2008). Pillars of modern electrochemistry: a brief history. source: http://electrochem. cwru. edu/ed/encycl/art-p05-pillars-of-ec. htm.

Siegel, R. L., Miller, K. D. & Jemal, A. (2019). Cancer statistics, 2019. *CA: a cancer journal for clinicians*, *69*(1), 7-34. https://doi.org/10.3322/caac.21551

Skoog, D. A., West, D. M., Holler, F. J. & Crouch, S. R. (1996). *Fundamentals of analytical chemistry* (Vol. 33). Saunders College Pub. Fort Worth.

Slater, A. G. and Cooper, A. I. (2015). Function-led design of new porous materials. *Science*, *348*(6238), aaa8075. DOI: 10.1126/science.aaa8075

Sohouli, E., Khosrowshahi, E. M., Radi, P., Naghian, E., Rahimi-Nasrabadi, M. & Ahmadi, F. (2020). Electrochemical sensor based on modified methylcellulose by graphene oxide and Fe3O4 nanoparticles: Application in the analysis of uric acid content in urine. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, *877*, 114503. https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2020.114503

Sonnenblick, A., De Azambuja, E., Azim Jr, H. A. & Piccart, M. (2015). An update on PARP inhibitors—moving to the adjuvant setting. *Nature reviews Clinical oncology*, *12*(1), 27-41. https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.163

Sudhakar, A. (2009). History of cancer, ancientand modern treatment methods. *Journal of cancer science&therapy*, *1*(2), 1.

Suh, C. and Ko, Y.-B. (2008). Design and implementation of intelligent home control systems based on active sensor networks. *IEEE Transactions on Consumer Electronics*, *54*(3), 1177-1184. DOI: 10.1109/TCE.2008.4637604

Tan, W., Zhu, L., Mikoviny, T., Nielsen, C. J., Wisthaler, A., D'anna, B., Antonsen, S., Stenstrøm, Y., Farren, N. J. & Hamilton, J. F. (2020). Experimental and theoretical study of the OH-initiated degradation of piperazine under simulated atmospheric conditions. *The Journal of Physical Chemistry A*, 125(1), 411-422. https://doi.org/10.1021/acs.jpca.0c10223

Tangri, P. and Rawat, P. S. (2012). Validation: A critical parameter for quality control of pharmaceuticals. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, *2*(3).

Teh, H. Y., Kempa-Liehr, A. W. & Wang, K. I.-K. (2020). Sensor data quality: A systematic review. *Journal of Big Data*, 7(1), 11. https://doi.org/10.1186/s40537-020-0285-1

Van Andel, L., Zhang, Z., Lu, S., Kansra, V., Agarwal, S., Hughes, L., Tibben, M., Gebretensae, A., Rosing, H. & Schellens, J. (2017). Liquid chromatography-tandem mass spectrometry assay for the quantification of niraparib and its metabolite M1 in human plasma and urine. *Journal of Chromatography B*, *1040*, 14-21. https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2016.11.020

Van Houten, J. (2002). A Century of Chemical Dynamics Traced through the Nobel Prizes. 1903: *Svante Arrhenius. Journal of chemical education*, 79(1), 21. https://doi.org/10.1021/ed079p21

Velip, L., Dhiman, V., Kushwah, B. S. & Samanthula, G. (2023). Characterization of Degradation Products and Drug–Excipient Interaction Products of Erdafitinibby LC–Q-TOF-MS/MS and NMR. *Chromatographia*, *86*(8-9), 627-638. https://doi.org/10.1007/s10337-023-04268-x

Wang, J. (2006). Analytical electrochemistry. *In Analytical Electrochemistry, Third Edition* (pp. 1-250).

Wang, J., Tian, D., Yan, T., Liang, W., Zhang, L., Li, X. & Gao, S. (2023). Fabrication of carbon dots@ 2D CuCo-MOF composites as lubricating additives in pentaerythritol ester for enhanced tribological properties at elevated temperatures. *Applied Surface Science*, *641*, 158477. https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2023.158477

Wang, Y., Tian, W., Wang, L., Zhang, H., Liu, J., Peng, T., Pan, L., Wang, X. & Wu, M. (2018). A tunable molten-salt route for scalable synthesis of ultra thin amorphous carbon nanosheets as high-performance anode materials for lithium-ion batteries. *ACS applied materials& interfaces*, *10*(6), 5577-5585. https://doi.org/10.1021/acsami.7b18313

Wang, Z., Tang, Z., Xie, X., Xi, M. & Zhao, J. (2022). Salt template synthesis of hierarchical porous carbon adsorbents for Congo red removal. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, *648*, 129278. https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2022.129278

Wennerberg, A. N. and O'grady, T. M. (1978). Active carbon process and composition. In: Google Patents.

Xiao, X., Hu, R., Liu, C., Xing, C., Qian, C., Zuo, X., Nan, J. & Wang, L. (2013). Facile large-scale synthesis of β-Bi2O3 nanospheres as a highly efficient photocatalyst for the degradation of acetaminophen under visible light irradiation. *Applied Catalysis B: Environmental*, *140*, 433-443. https://doi.org/10.1016/j.apcatb.2013.04.037

Yadav, A. R. and Mohite, S. K. (2020). Cancer-A silent killer: An overview. *Asian Journal of Pharmaceutical Research*, *10*(3), 213-216.

Zahoor, M., Nazir, N., Iftikhar, M., Naz, S., Zekker, I., Burlakovs, J., Uddin, F., Kamran, A. W., Kallistova, A. & Pimenov, N. (2021). A review on silver nanoparticles: Classification, various methods of synthesis, and their potential roles in biomedical applications and water treatment. *Water*, *13*(16), 2216. https://doi.org/10.3390/w13162216

Zaleska-Medynska, A., Marchelek, M., Diak, M. & Grabowska, E. (2016). Noble metal-based bimetallic nanoparticles: the effect of the structure on the optical, catalytic and photocatalytic properties. *Advances in colloid and interface science*, *229*, 80-107. https://doi.org/10.1016/j.cis.2015.12.008

Zare, H. R. and Chatraei, F. (2011). Preparation and electrochemical characteristics of electrodeposited acetaminophen on ruthenium oxide nanoparticles and its role as a sensor for simultaneous determination of ascorbic acid, dopamine and N-acetyl-l-cysteine. *Sensors and Actuators B: Chemical*, *160*(1), 1450-1457. https://doi.org/10.1016/j.snb.2011.10.012

Zhang, L., Su, Z., Jiang, F., Yang, L., Qian, J., Zhou, Y., Li, W. & Hong, M. (2014). Highly graphitized nitrogen-doped porous carbon nanopolyhedra derived from ZIF-8 nanocrystals as efficient electrocatalysts for oxygen reduction reactions. *Nanoscale*, *6*(12), 6590-6602. https://doi.org/10.1039/C4NR00348A

Zhao, T., She, S., Ji, X., Guo, X., Jin, W., Zhu, R., Dang, A., Li, H., Li, T. & Wei, B. (2016). Expanded graphite embedded with aluminum nanoparticles as superior thermal conductivity anodesf orhigh-performance lithium-ion batteries. *Scientific reports*, *6*(1), 33833. https://doi.org/10.1038/srep33833

Zidan, M., Tee, T. W., Abdullah, A. H., Zainal, Z. & Kheng, G. J. (2011). Electrochemical oxidation of paracetamol mediated by nanoparticles bismuth oxide modified glassy carbon electrode. *International Journal of Electrochemical Science*, *6*(2), 279-288. https://doi.org/10.1016/S1452-3981(23)14994-7