

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**MELOKSİKAMIN ELEKTROKİMYASAL DAVRANIŞININ İNCELENMESİ ve
TAYİNİ İÇİN VOLTAMETRİK ANODİK ADSORPTİF SIYIRMA
YÖNTEMLERİNİN GELİŞTİRİLMESİ**

Mehmet Emin EROĞLU

KİMYA ANABİLİM DALI

**ANKARA
2019**

Her hakkı saklıdır

TEZ ONAYI

Mehmet Emin EROĞLU tarafından hazırlanan “Meloksikamın Elektrokimyasal Davranışının İncelenmesi ve Tayini İçin Voltametrik Anodik Adsorptif Sıyırma Yöntemlerinin Geliştirilmesi” adlı tez çalışması 25/10/2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Zehra YAZAN 
Ankara Üniversitesi Kimya Anabilim Dalı

Jüri Üyeleri:

Başkan : Prof. Dr. Erdal DİNÇ 
Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Anabilim Dalı

Üye : Prof. Dr. Zehra YAZAN 
Ankara Üniversitesi Kimya Anabilim Dalı

Üye : Prof. Dr. Hüseyin ÇELİKKAN 
Gazi Üniversitesi Kimya Anabilim Dalı

Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Prof. Dr. Özlem YILDIRIM
Enstitü Müdürü

ETİK

Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez içindeki bütün bilgilerin doğru ve tam olduğunu, bilgilerin üretilmesi aşamasında bilimsel etiğe uygun davrandığımı, yararlandığım bütün kaynakları atıf yaparak belirttiğimi beyan ederim.

25.10.2019



Mehmet Emin EROĞLU

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

MELOKSİKAMIN ELEKTROKİMYASAL DAVRANIŞININ İNCELENMESİ VE TAYİNİ İÇİN VOLTAMETRİK ANODİK ADSORPTİF SIYIRMA YÖNTEMLERİNİN GELİŞTİRİLMESİ

Mehmet Emin EROĞLU

Ankara Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Zehra YAZAN

Bu tez çalışmasında, non-steroidal antiinflamatuar grubu bir ilaç etken maddesi olan meloksikamın (MLK) tayini için yüksek iletken özelliği gösteren grafen ile modifiye edilmiş yeni bir karbon pasta elektrot hazırlanmıştır. Elektrodun yüzey alanı ve karakteristiği dönüşümlü voltametri (DV), taramalı elektron mikroskobu (SEM) ve elektrokimyasal empedans spektroskopisi (EIS) yöntemleri ile araştırılmıştır. MLK'nın yeni elektrot yüzeyinde tayini için diferansiyel puls adsorptif sıyırma voltametrisi (AdsDPV) ve kare dalga adsorptif sıyırma voltametrisi (AdsKDV) olmak üzere iki yöntem geliştirilmiştir. Bu amaçla, grafen bileşimi, pH, biriktirme potansiyeli ve biriktirme süresi optimize edilmiştir. Böylece, geliştirilen AdsDPV için doğrusal çalışma aralığı 0,05995-10,0 μ M, AdsKDV için doğrusal çalışma aralığı ise 0,00877-10,0 μ M olarak belirlenmiştir. Yapılan kalibrasyon çalışmaları neticesinde her iki yöntem için de gözlenebilme sınırı ve alt tayin sınırı değerleri hesaplanmıştır. Geliştirilen elektrot ile yöntemlerin doğruluğu ve kesinliğinin belirlenmesi için ilaç tabletinden geri kazanım çalışmaları yapılmıştır. İlaç tabletinden elde edilen geri kazanım değerleri AdsDPV için %95,37 ile %103,60 iken AdsKDV için %96,70 ile %100,20 aralıklarında değişmektedir.

Ekim 2019, 69 sayfa

Anahtar Kelimeler: Nano malzemeler, grafen, karbon pasta elektrot, Meloksikam, voltametri, elektrokimyasal davranış, adsorptif sıyırma voltametrisi.

ABSTRACT

Master Thesis

INVESTIGATION OF ELECTROCHEMICAL BEHAVIOURS OF MELOXICAM AND DEVELOPMENT OF VOLTAMMETRIC ANODIC ADSORPTIVE STRIPPING METHODS FOR ITS DETERMINATION

Mehmet Emin EROĞLU

Ankara University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Zehra YAZAN

In this study, a new carbon paste electrode modified with graphene, which is highly conductive, was prepared for the determination of meloxicam (MLK), a non-steroidal anti-inflammatory group drug active ingredient. The surface area and characteristics of the electrode were investigated by cyclic voltammetry (CV), scanning electron microscopy (SEM) and electrochemical impedance spectroscopy (EIS). Two methods have been developed for the determination of MLK on the new electrode surface: differential pulse adsorptive stripping voltammetry (AdsDPV) and square wave adsorptive stripping voltammetry (AdsKDV). For this purpose, graphene composition, pH, deposition potential and deposition time were optimized. Thus, the linear working ranges were found to be as 0.05995-10.0 μM and 0.00877-10.0 μM for AdsDPV and AdsKDV methods. As a result of the calibration studies, the limit of quantification and the limit of detection were calculated for both methods. Recovery studies were performed to determine the accuracy and the precision of the methods with the developed electrode in drug tablets. The recovery values are found to be in the range of 95.37-103.60% and 96.70 – 100,20% for AdsDPV and AdsKDV in drug tablets.

October 2019, 69 pages

Key Words: Nano materials, graphene, carbon paste electrode, Meloxicam, voltammetry, electrochemical behaviour, adsorptive stripping.

TEŐEKKÖR

Bu tezin hazırlanmasında bana yardımcı olan, bilgi birikimi ve tecrübesi ile beni yönlendiren değerli hocam sayın Prof. Dr. Zehra YAZAN'a, Deneysel sonuçların ve yapılan çalışmaların değerlendirilmesinde yardımcı olan hocam sayın Dilek ESKİKÖY BAYRAKTEPE'ye, ayrıca çalışmalarım sırasında sabırlı ve anlayışlı bir şekilde yardımlarını esirgemeyen eşim Aysun, kızım Elif Esra ve oğlum Ali Emir'e teşekkür ederim.

Mehmet Emin EROĞLU
Ankara, Ekim 2019



İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY SAYFASI	
ETİK.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
TEŞEKKÜR	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. KURAMSAL TEMELLER.....	3
2.1 Voltametri ve Voltametrik Yöntemler	3
2.1.1 Dönüşümlü voltametri (DV)	4
2.1.2 Diferansiyel puls voltametrisi (DPV)	6
2.1.3 Kare-dalga voltametrisi (KDV)	7
2.1.4 Voltametrik sıyırma yöntemleri	9
2.2 Meloksikam Etken Maddesinin Özellikleri	11
2.3 Çalışma Elektrodunun Belirlenmesi	13
2.3.1 Cıva elektrot	13
2.3.2 Katı elektrotlar	13
2.4 Çözeltinin-Karıştırılması ve Biriktirme Süresinin Belirlenmesi	15
2.5 Biriktirme Potansiyelinin Belirlenmesi	16
2.6 Sıyırma Basamağı	16
2.7 Elektrokimyasal Mekanizmalar	17
2.7.1 Tersinir mekanizmalar	17
2.7.2 Yarı tersinir ve tersinmez mekanizmalar	18
2.8 Kaynak Araştırması.....	19
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	26
3.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	26
3.2 Kullanılan Çözeltiler ve Bu Çözeltilerin Hazırlanması	27
3.2.1 Britton-Robinson (BR) tampon çözeltisinin hazırlanması	27
3.2.2 0,01 M NaOH çözeltisinin hazırlanması	27
3.2.3 Standart (stok) MLK çözeltisinin hazırlanması	28
3.2.4 Farmasötik örneklerin analize hazırlanması.....	28
3.2.5 Girişim çalışmalarında kullanılan çözeltilerin hazırlanması.....	28
3.3 Karbon Pasta ve Modifiye Karbon Pasta Elektrotların Hazırlanması.....	29
3.4 Kullanılan Elektrokimyasal Sistemler, Elektrotlar ve Yazılımlar	30
3.5 Kullanılan Diğer Cihazlar ve Malzemeler	31
3.6 Elektrokimyasal Deneylerin ve Ölçümlerin Yapılışı	31
3.6.1 Voltametrik ölçümler	31
3.6.2 Çalışma pH'ının belirlenmesi	32
3.6.3 Biriktirme potansiyelinin belirlenmesi.....	32
3.6.4 Biriktirme süresinin belirlenmesi	32
3.6.5 Kalibrasyon çalışması	32
3.6.6 Girişim etkisi	33
3.6.7 Empedans Ölçümleri	33

3.6.8 Elektrot ömür çalışması.....	34
3.6.9 Taramalı elektron mikroskobu ölçümleri.....	34
4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA.....	35
4.1 Modifiye KPE'nin Yüzey Morfolojilerinin DV, EIS ve SEM ile incelenmesi ...	35
4.1.1 Modifiye elektrotların taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile incelenmesi	38
4.2 MLK'nın Elektrokimyasal Davranışının İncelenmesi.....	39
4.2.1 MLK'nın elektrokimyasal davranışının DV yöntemi ile incelenmesi	39
4.2.2 Tarama hızı çalışması	41
4.2.3 MLK'nın yükseltgenmesine pH etkisi	43
4.2.4 Aktarılan elektron sayısının belirlenmesi.....	46
4.2.5 MLK'nın yükseltgenme mekanizması	47
4.2.6 Grafen miktar optimizasyonu	48
4.3 MLK'nın elektrokimyasal tayini için AdsDPV ve AdsKDV yöntemlerinin geliştirilmesi.....	49
4.3.1 Biriktirme potansiyelinin optimizasyonu	50
4.3.2 Biriktirme süresinin optimizasyonu	52
4.3.3 Kalibrasyon grafikleri	54
4.3.4 Tekrarlanabilirlik	59
4.3.5 Elektrot ömrü	60
4.3.6 Girişim etkisi	60
4.3.7 Geliştirilen voltametrik yöntemlerin farmasötik preparatlara uygulanması	61
5. SONUÇ.....	63
KAYNAKLAR	65
ÖZGEÇMİŞ.....	69

SİMGELER DİZİNİ

A	Elektrodun yüzey alanı, cm ²
C	Ana çözültideki elektroaktif maddenin analitik derişimi, mol/cm ³ , mol/L
D	Difüzyon katsayısı, cm ² /s
E	Uygulanan potansiyel, V
E ⁰	Standart potansiyel, V
E _p	Pik potansiyeli, V
E _p ^a	Anodik pik potansiyeli, V
E _p ^k	Katodik pik potansiyeli, V
F	Faraday sabiti, 96485 C/mol e ⁻
f	Uyarma sinyalinin frekansı, 1/s
i _d	Difüzyon akımı, A
i _p	Pik akımı, A
i _p ^a	Anodik pik akımı, A
i _p ^k	Katodik pik akımı, A
k _s (k ⁰)	Heterojen reaksiyon hız sabiti, cm/s
N	Aktarılan elektron sayısı
R ²	Rekreasyon katsayısı
T	Mutlak sıcaklık, K
t	Zaman, s
A	Elektrot reaksiyonunun yük transfer katsayısı
ΔE _i	Kare-dalga voltametrisinde uyarma sinyalinin basamak yüksekliği
ΔE _p	Anodik ve Katodik pik potansiyelleri arasındaki fark, V
ΔI	Net akım, A
ΔI _{puls}	Puls voltametrilerinde puls öncesi ve puls sonrası ölçülen akımların farkı, A
v	Tarama hızı, V/s, mV/s

Kısaltmalar

ASV	Anodik sıyırma voltametrisi
AdsDPV	Diferansiyel puls adsorptif sıyırma voltametrisi
AdsKDV	Kare Dalga adsorptif sıyırma voltametrisi
AdsSV	Adsorptif Sıyırma Voltametrisi
BR	Britton-Robinson tamponu
DV	Dönüşümlü voltametri
DPV	Diferansiyel puls voltametrisi
GMKPE	Grafen modifiye karbon pasta elektrot
İnd	İndirgenmiş tür
KDV	Kare-dalga voltametrisi
KH	Karıştırma hızı, tur/s
KPE	Karbon pasta elektrot
LOD	Alt tayin sınırı

LOQ	Kantitatif tayin sınırı
LSV	Doğrusal taramalı voltametri
MLK	Meloksikam
NSAII	Non –Steroidal antienflamatuar
SS	Standart sapma
UV	Ultra Viyole
Yük	Yükseltgenmiş tür
% BSS	Yüzde bağıl standart sapma



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Dönüşümlü voltametricde uyarma sinyalinin dalga şekli.....	5
Şekil 2.2 Yük ↔ İnd reaksiyonuna ait tersinir (Eğri 1), tersinmez (Eğri 2) ve tersinir fakat ind. türünün elektroinaktif bir türe dönüştüğü bir sistem (Eğri 3) için dönüşümlü voltamogramlar	6
Şekil 2.3 DPV’de Puls tipi uyarma sinyalinin dalga şekli	7
Şekil 2.4 KDV’de puls tipi uyarma sinyalinin dalga şekli.....	8
Şekil 2.5 Meloksikamın kimyasal yapısı	12
Şekil 2.6 Meloksikamın iyonizasyon davranışları	12
Şekil 2.7 Meloksikamın etki şekli.....	13
Şekil 2.8 Voltametricde yaygın olarak kullanılan katı elektrotlar	14
Şekil 3.1 Çalışma yapılan katı elektrot hücre standı ve elektrokimyasal sistem	30
Şekil 4.1 5,0 x 10 ⁻³ M K ₄ Fe(CN) ₆ /K ₃ Fe(CN) ₆ (ferri/ferro siyanür)/0,1 M KCl çözeltisi içerisinde KPE ve GMKPE’nin dönüşümlü voltametri yöntemi kullanılarak kaydedilen voltamogramları	36
Şekil 4.2 5,0×10 ⁻³ molL ⁻¹ K ₄ Fe(CN) ₆ çözeltisinde KPE ve GMKPE elektrotları için elde edilen Nyquist eğrileri	38
Şekil 4.3 SEM Görüntüleri A. KPE B. GMKPE.....	39
Şekil 4.4 MLK’nın KPE yüzeyinde elde edilen DV voltamogramı (5,0 × 10 ⁻⁵ M MLK, pH 2,0 BR tampon ortamı)	40
Şekil 4.5 1x10 ⁻⁵ M MLK’nın KPE ve GMKPE yüzeylerinde kaydedilen DV Voltamogramları	41
Şekil 4.6 5,0 x 10 ⁻⁵ M MLK’nın BR (pH 2,0) ortamında farklı tarama hızlarındaki dönüşümlü voltamogramları	42
Şekil 4.7 5,0 × 10 ⁻⁵ M MLK için ortamda kaydedilen çok döngülü DV voltamogramları (0,100 V/ s tarama hızında, döngü sayısı 9).....	43
Şekil 4.8 KPE’de DV yönteminde pH 2-6 arası akım/potansiyel grafiği	45
Şekil 4.9 KPE’de DV yönteminde A) İp ₁ /pH B) İp ₂ /pH grafiği.....	45
Şekil 4.10 GMKPE ‘de DV yönteminde pH 2-6 arası akım/potansiyel grafiği.....	46
Şekil 4.11 GMKPE elektrotta DV yönyminde A) İp ₁ /pH B) İp ₂ /pH grafiği	46
Şekil 4.12 MLK için önerilen yükseltgenme mekanizması	48
Şekil 4.13 1,0x10 ⁻⁵ M MLK nın farklı grafen miktarlarında alınan DV Voltamogramları	49
Şekil 4.14 AdsDPV yöntemiyle elde edilen pik akımlarının biriktirme potansiyeli ile değişimi	51
Şekil 4.15 AdsKDV yöntemiyle elde edilen pik akımlarının biriktirme potansiyeli ile değişimi	52
Şekil 4.16 AdsDPV yöntemiyle elde edilen pik akımlarının biriktirme süresi ile değişimi	53
Şekil 4.17 AdsKDV’yöntemiyle elde edilen pik akımlarının biriktirme süresi ile Değişimi	53
Şekil 4.18 AdsDPV’de elde edilen artan derişimlere karşı kaydedilen voltamogramlar ve kalibrasyon grafikleri.....	55
Şekil 4.19 AdsKDV’de elde edilen artan derişimlere karşı kaydedilen voltamogramlar ve kalibrasyon grafikleri.....	56

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1 Kullanılan kimyasal maddeler, temin edildikleri firma ve saflık Oranları	26
Çizelge 4.1 KPE ve GMKPE'lerin $5,0 \times 10^{-3}$ M $K_4Fe(CN)_6/K_3Fe(CN)_6$ (ferri/ferro siyanür)/0,1 M KCl çözelti ortamında elektrokimyasal özelliklerinin karşılaştırılması	36
Çizelge 4.2 KPE ve Modifiye KPE'lerin 5.0×10^{-3} molL ⁻¹ $K_4Fe(CN)_6$ /0,1 M KCl çözelti ortamında DV yöntemi ile hesaplanan ortalama yüzey alanı değerleri	37
Çizelge 4.3 Farklı bileşimlerde hazırlanan GMKPE'nin bileşim oranları	49
Çizelge 4.4 KPE ve GMKPE'de AdsDPV ve AdsKDV'de pH, biriktirme potansiyeli ve biriktirme süresi optimizasyon değerleri	54
Çizelge 4.5 KPE ve GMKPE elektrot yüzeylerinde AdsDPV ve AdsKDV yöntemleri için hesaplanan Eğim, Kesim Noktası, LOD, LOQ değerleri ve çalışma aralıkları	57
Çizelge 4.6 MLK tayini için farklı elektrokimyasal sensörlerin performanslarının Karşılaştırılması	58
Çizelge 4.7 Gün içi tekrarlanabilirlik verileri	59
Çizelge 4.8 Günler arası tekrarlanabilirlik verileri	59
Çizelge 4.9 Elektrot ömrüne ilişkin hesaplanan ortalama akım değerleri	60
Çizelge 4.10 MLK'nın AdsKDV ile tayinine girişim yapabilecek olan bazı türlerin etkisi	61
Çizelge 4.11 Ticari Exen-Fort tabletteki MLK'nın GMKPE'de AdsDPV ve AdsKDV ile yapılan ölçümlere istinaden hesaplanan % geri kazanım sonuçları	62

1. GİRİŞ

Spektroskopik ve kromatografik yöntemlerin yanı sıra elektrokimyasal reaksiyonlar ve biyolojik reaksiyonlar arasındaki benzerliklerden dolayı ilaç etken maddelerinin nicel tayini ve etki mekanizmalarına ilişkin bilgiler edinmek amacıyla son yıllarda elektroanalitik yöntemler kullanılmaktadır.

İlaç içeriğinde yer alan etken maddelerin tablet ve biyolojik materyallerden analizi üzerine yapılan çalışmalarda literatürde, yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) ve ultra viyole spektroskopisi (UV) gibi yöntemlerin sıklıkla kullanıldığı görülmeye rağmen ilaç etken maddelerinin tayinlerinde diferansiyel puls voltametri, kare dalga voltametri, sıyırma voltametri gibi elektroanalitik yöntemlerin kullanıldığı çalışmalara çok sık rastlanılmadığından bu çalışmada voltametrik bir yöntem geliştirmek amaçlanmıştır.

İlaç etken maddelerinde yer alan moleküllerin yükseltgenme/indirgenme davranışlarındaki değişiklikler, etken maddelerin fiziksel ve farmakokinetik yapılarında değişikliğe neden olmaktadır. Bu nedenle etken maddelerin fiziksel ve farmakokinetik yapılarındaki değişikliklerin izlenmesi için elektrokimyasal yöntemler kullanılmaktadır. Voltametrik teknikler yardımı ile geliştirilmiş yöntemlerin seçici, duyarlı, hızlı, herhangi bir ön işlem gerektirmemesi, ilaç formlarının ve vücut sıvılarının (idrara, kan vb.) analizleri için uygulanabilir olması gibi avantajları vardır. Ayrıca, düşük derişimlerdeki ilaç etken maddelerinin analizleri adsorptif sıyırma yöntemleri kullanılarak yapılabilmektedir.

Yapılan bu tez çalışmasında, eklem iltihabının yol açtığı ağrı ve iltihabı durumlar, romatoid artrit, osteoartrit ve miyalji başta olmak üzere her türlü kas iskelet sistemine bağlı ağrı ve enflamasyonlu durumlarda kullanılan ve Non-Steroida Antienflamatuar (NSAII) grubu bir ilaç etken maddesi olan Meloksikamın öncelikle elektrokimyasal davranışının inelenmesi ve farmasötik preparatlardan duyarlı, hızlı ve güvenilir bir şekilde analizi için grafen ile modifiye edilmiş karbon pasta elektrodun geliştirilmesi düşünülmüştür. Yeni geliştirilen modifiye elektrodun morfolojisi ve yüzey alanı

karakteristikleri DV, EIS ve SEM yöntemleri kullanılarak araştırılmıştır. Daha sonra modifiye elektrot yüzeyinde anodik adsorptif sıyırma yöntemlerini (AdsDPV ve AdsKDV) geliştirmek için pH, grafen bileşimi, biriktirme süresi, biriktirme potansiyeli gibi parametrelerin optimizasyonu gerçekleştirilmiştir. Geliştirilen her iki yöntem mevcut yöntemlerle istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Geliştirilmiş olan yeni yöntemler meloksikam içeren farmasötik örneklere başarıyla uygulanmıştır.



2. KURAMSAL TEMELLER

Elektrokimya, madde içinden elektriksel enerjinin kimyasal enerjiye dönüşümü veya kimyasal enerjinin elektriksel enerjiye dönüşümü ile ilgilenen kimyanın bir dalıdır. Elektrot-molekül arası yük ayrılması ve yük aktarımı ile ilgilenir. Elektrokimyanın geçmişi 1800'lerin başında Rus asıllı İtalyan fizikçi Alessandro Volta'nın elektrik pilini keşfi ile başlar. Ayrıca elektrokimya son yıllarda bilim ve teknolojide yeni alanların geliştirilmesi için önemli roller üstlenmekte, küresel enerji ve çevre sorunlarının çözümünde gerekli katkılar sağlamaktadır (Izutsu 2002).

Elektrokimya, bir maddeden diğerine elektron geçişini inceler ve bu elektron geçişi tayini yapılan madde hakkında bilgi verecek akımı oluşturur.

Elektroanalitik kimyanın bir dalı olan Voltametri uygulanan anodik veya katodik potansiyelle, akım değişimini incelemektedir. Bu çalışmada voltametri yöntemlerinden yararlanılmış olup voltametrik yöntemler ile ilgili ayrıntılı bilgiler aşağıda verilmiştir.

2.1 Voltametri ve Voltametrik Yöntemler

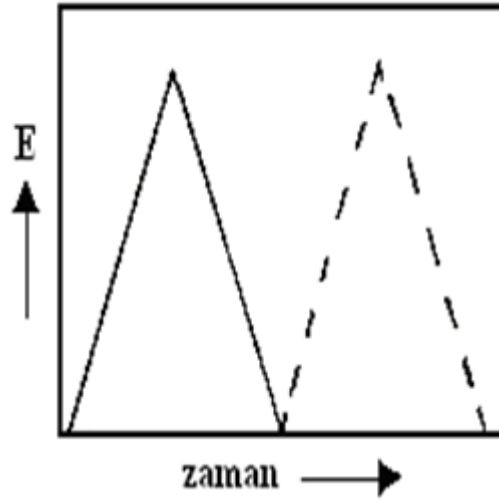
Voltametri, bir indikatör veya çalışma elektrodunun polarize olduğu şartlar altında, uygulanan potansiyelin bir fonksiyonu olarak akımın ölçülmesinden faydalanılarak analit hakkında bilgi edinilen bir grup elektroanalitik yöntemi kapsamaktadır.

Voltametri, polarografiden yararlanılarak 1922 yılında Çekoslovak kimyacı Jaroslav Heyrovsky tarafından ortaya konmuştur. Polarografide, voltametri'den farklı şekilde, çalışma elektrodu olarak damlayan cıva elektrodu kullanılmaktadır. Voltametri ilaç analizlerinde kullanılan kromatografi ve fotometriye alternatif bir yöntem olarak tanımlanmakta ve bu yöntemleri tamamlayıcı nitelik taşımaktadır. Voltametri günümüzde geniş bir alanda kullanılmaktadır.

Bu çalışmada Dönüşümlü Voltametri (DV), Diferansiyel Puls Voltametrisi (DPV), Kare Dalga Voltametrisi (KDV) ve voltametrik sıyırma yöntemlerinden yararlanılmıştır.

2.1.1 Dönüşümlü voltametri (DV)

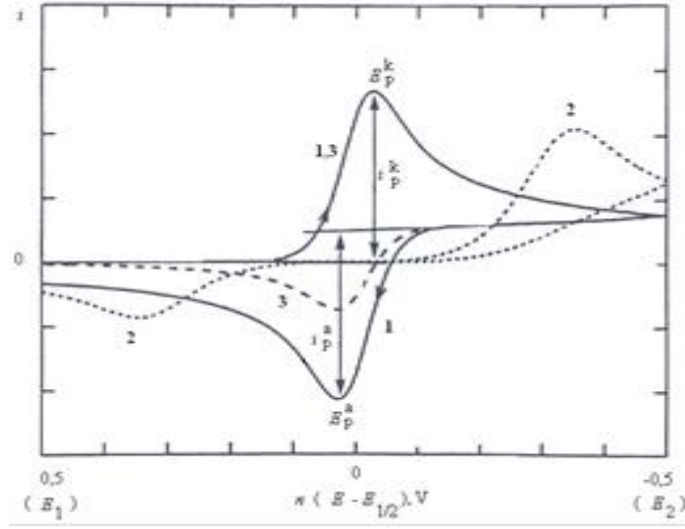
Dönüşümlü voltametri yönteminde, şekil 2.2’de görüleceği üzere ileri doğru E1’den E2’ye ve geriye doğru E2’den E1’e doğrusal olarak taramakta ve burada meydana gelen akım ölçülmektedir. Şekil 2.1’de de görüleceği üzere potansiyel, üçgensel potansiyel döngüsü verecek şekildedir. Dönüşümlü voltamogram, hücrede oluşan akımın, potansiyelin fonksiyonu olarak kaydedilmesi sonucu elde edilmiş olan akım-potansiyel eğrileridir. Şekil 2.2’de bir voltamogram örneği görülmektedir. Bu şekilde, $\text{Yük} + \text{ne} \rightarrow \text{İnd}$ reaksiyonu için çözeltide sadece Yük’ün bulunduğu çeşitli dönüşümlü voltamogram örnekleri görülmektedir. Eğri 1, $\text{Yük} + \text{ne} \rightarrow \text{İnd}$ reaksiyonu tersinir olduğu durumlarda elde edilir. İleri doğru yapılan taramada, doğrusal taramalı voltametri olduğu (LSV) gibi, elde edilen katodik pik Yük’ün İnd’e indirgenmesi ile oluşur. Geriye doğru yapılan taramada, ileri yönlü yapılan tarama boyunca meydana gelen İnd’in Yük’e tekrar yükseltgenmesinden kaynaklı, anodik bir pik gözlenir ve tersinir reaksiyonlar için, katodik ve anodik pik akımlarının büyüklükleri ($|i_p^k| = |i_p^a|$) eşittir ve katodik pik potansiyeli (E_p^k) anodik pik potansiyelinden (E_p^a) (58/n) mV daha negatiftir. Buna ek olarak, formal redoks potansiyelinin elde edilmesinde kullanılan yarı dalga potansiyeli, $E_{1/2} = (E_p^k + E_p^a)/2$ eşitliği kullanılarak bulunur. Tersinirlik azaldığı zaman pik potansiyelleri arasındaki fark artmaktadır. Eğri 2 ise yüksek oranda tersinmez olan sistemler içindir. Eğri 2 ile Eğri 1’i karşılaştıracak olursak katodik olan pik daha negatif, anodik olan pik ise daha pozitif potansiyeldedir. Anodik pikin ölçülebilen potansiyel aralığında görülmemesi durumunda sistem tamamen tersinmezdir.



Şekil 2.1 Dönüşümlü voltametri uyarma sinyalinin dalga şekli

Eğri 3, İnd'in tersinir bir şekilde Yük'e tekrar yükseltgenebildiği, tekrar yükseltgenmeden önce, İnd'in bir kısmının elektroaktif olmayan A türüne dönüşebildiği bir durum içindir (Yük \leftrightarrow İnd \xrightarrow{k} A). Katodik pik Eğri 1'dekine benzer olarak aynı şekilde görünür. Ancak anodik pik akımı ise Eğri 1' dekinden daha küçüktür. Anodik pik akımının azalmasından "k" hız sabiti bulunabilir. DV'de, geniş bir aralıkta potansiyel tarama hızı değiştirilebilir (Izutsu 2002).

Dönüşümlü voltametri yöntemi, elektrokimyasal olarak protik ve aprotik çözeltilerdeki çalışmalarda en kullanışlı yöntemlerdendir. Bilhassa kararsız ürün veya ara bir ürün içeren elektrot tepkimelerinin incelenmesinde bu yöntem oldukça faydalıdır. Ölçülen voltamogramların incelenmesi neticesinde reaksiyon mekanizmaları oluşturulabilir ve ortamdaki kararsız türlerin kinetik ve termodinamik özellikleri belirlenebilir. Buna ek olarak kimyasal ve elektrokimyasal reaksiyonların her birinin farklı tersinirliklere ve reaksiyon hızlarına sahip olması gibi özellikleri voltamogramlara yansımaktadır. Tarama hızı, potansiyel aralığı, sıcaklık, çözeltinin bileşimi ve elektrodun cinsi gibi çeşitli parametreler değiştirilerek bir elektrot reaksiyonunun dönüşümlü voltamogramı alınarak bu voltamogramların analizleri yapılırsa, elektrot reaksiyonuyla ilgili bilgi edinilebilir (Izutsu 2002).



Şekil 2.2 Yük \leftrightarrow İnd reaksiyonuna ait tersinir (Eğri 1,) (Eğri 2) ve tersinir fakat İnd türünün elektroinaktif bir türe dönüştüğü bir sistem (Eğri 3) için dönüşümlü voltamogramlar

İster sulu ister susuz çözeltiler olsun elektrokimyasal çalışmalarda en kullanışlı yöntemlerden birisi dönüşümlü voltametri tekniğidir. Özellikle, kararsız bir ara ürün veya ürünleri içeren elektrot reaksiyonlarının incelenmesinde fayda sağlamaktadır. Sonuçta elde edilen voltamogramlar incelenerek reaksiyon mekanizmaları tahmini yapılabilir ve kararsız türlere ait kinetik parametreler belirlenebilir. Buna ek olarak, ölçülen voltamogramlara yansıdığı üzere kimyasal ve elektrokimyasal reaksiyonların her biri farklı tersinirliklere ve reaksiyon hızlarına sahiptir. Potansiyel aralığı, tarama hızı, sıcaklık, elektrodun cinsi, çözeltinin bileşimi gibi çeşitli parametreleri değiştirerek bir elektrot reaksiyonunun dönüşümlü voltamogramı alınıp, alınan voltamogramlar gerektiği gibi analiz edildiğinde, elektrot reaksiyonuyla ilgili bilgi edinilebilir (Greef 1990, Izutsu 2002).

2.1.2 Diferansiyel puls voltametri (DPV)

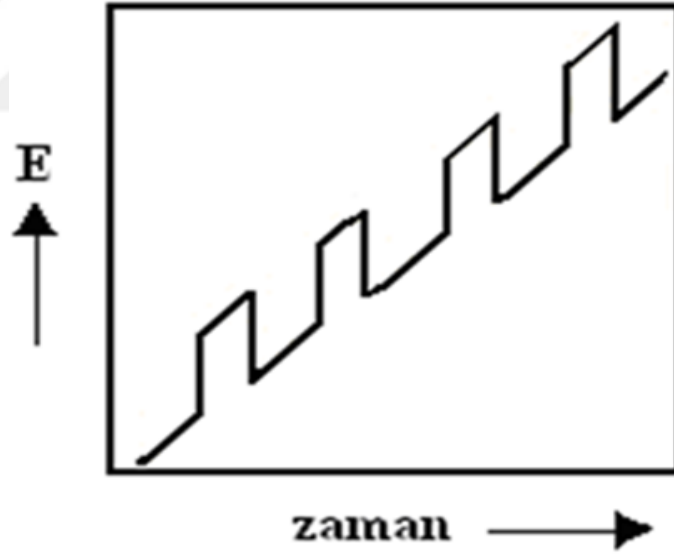
Voltametrik çalışmalarda Puls voltametri 1952 yılında Barker ve Jenkin tarafından tayin sınırını düşürmek amacıyla önerilmiştir. Bu şekilde faradayik ve faradayik olmayan akım arasındaki oran artırılmış, tayin sınırlarının 10^{-8} M'a kadar düşürülmesi sağlanmıştır. DPV, eser miktarda organik ve anorganik maddelerin tespitinde çok kullanışlı bir yöntemdir. DPV'de, şekil 2.3'de de görüleceği üzere doğrusal bir

potansiyel artışına göre ayarlanmış sabit büyüklükte pulsar (dE/dt), belli bir süre çalışma elektroduna uygulanır. Burada akım iki kez ölçülür. Birinci ölçüm, tam olarak pulsun başladığı anda potansiyelde herhangi bir artış görülmeden, ikinci ölçüm ise, pulsun bitmesine yakın bir bölgede yapılır. Bu iki ölçüm arasındaki akım farkı, ΔI_{puls} olarak verilmektedir. Sonuç olarak diferansiyel puls voltamogramı, uygulanan potansiyele karşı elde edilen akım farklarının grafiğe geçirilmesiyle elde edilir. Voltamogramlardaki pik akımlarının yüksekliğinin, çalışılan analitin derişimiyle doğru orantılı olduğu eşitlik 2.1’de görülmektedir.

$$i_p = \frac{nFACD^{1/2}}{\sqrt{\pi t}} \left(\frac{1-\sigma}{1+\sigma} \right) \quad (2.1)$$

$$(\sigma = \exp[(nF/RT)(\Delta E/2)])$$

(ΔE =puls genişliği)

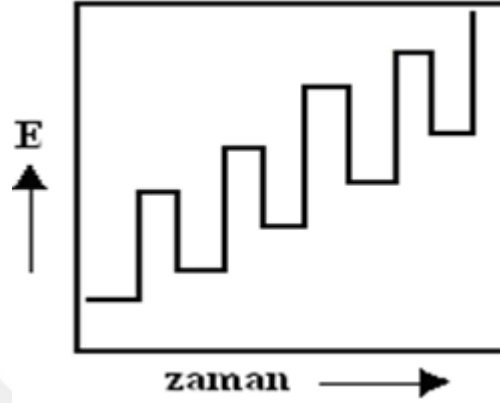


Şekil 2.3 DPV’de Puls tipi uyarma sinyalinin dalga şekli

2.1.3 Kare-dalga voltametri (KDV)

Diferansiyel puls voltametrisinden daha çok tercih edilen elektroanalitik diğer bir yöntem kare dalga voltametrisidir. Çalışma elektroduna uygulanan potansiyel, simetrik

kare dalgalar şeklindedir. Akım her bir kare dalga döngüsü boyunca, iki kez ölçülür. Birinci ölçüm, ileri yöndeki pulsun sonunda (t_1) ikinci ölçüm geri yöndeki pulsun sonundadır (t_2). Bu iki akım arasında ölçülen fark, uygulanan potansiyelin bir fonksiyonu olarak grafiğe geçirildiğinde kare dalga voltamogramı elde edilir (Şekil 2.4).



Şekil 2.4 KDV'de puls tipi uyarma sinyalinin dalga şekli

Oldukça hızlı bir teknik olan KDV diğer yöntemlere bu özelliğinden dolayı üstünlük sağlamaktadır. Diferansiyel puls voltametrisinde voltamogramın tamamlanması ortalama 2–3 dakikayı bulmasına rağmen KDV'de etkin tarama hızı, kare dalganın frekansı (f) ve basamak yüksekliği (ΔE_s) değiştirilerek belirlendiğinden voltamogramlar çok hızlı bir şekilde birkaç saniye içinde kaydedilebilmektedir. Bu nedenle KDV DPV'ye göre analiz süresini oldukça kısaltmaktadır(Wang 2000).

KDV yönteminin tercih edilmesindeki bir başka üstünlük, kare dalga yoluyla toplam akıma kapasitif katkıların minimuma indirilmesi sağlanarak, tarama hızı iyi bir şekilde arttırılabilmektedir. Bu nedenle 1 V/s'lik tarama hızına kolay bir şekilde ulaşılabilir.

KDV yöntemi ile elde edilen net akımın (ΔI) hem ileri hem de geri puls akımlarından daha büyük olması, voltametrik pikin çok kolay bir şekilde okunmasını sağlamaktadır. Bu özelliğinden dolayı KDV'de diferansiyel puls voltametrisine göre daha yüksek

duyarlılık elde edilmektedir. Bundan dolayı çok düşük tayin sınırlarına inilebilmektedir ($1,0 \times 10^{-8}$ M civarındaki değerlere).

DPV ve KDV yöntemleri karşılaştırılacak olursa kare dalga akımlar, diferansiyel puls cevaplarından, tersinir sistemler için 4 ve tersinmez sistemler için 3,3 kat daha yüksektir (Duran 2010).

2.1.4 Voltametrik sıyırma yöntemleri

Sıyırma voltametri eser miktardaki maddelerin tayininde duyarlılığı artırmak için kullanılan çok önemli bir tekniktir. İki aşamada gerçekleştirilen sıyırma yöntemleri Elektroanalitik yöntemler içerisinde en duyarlısıdır. İlk aşamada analizi yapılmak istenen madde seyreltik çözeltilerden indirgenme veya yükseltgenme suretiyle elektrokimyasal ön deriştirme işlemi ile alınarak elektrot yüzeyinde biriktirilir. Elektroda sabit bir potansiyel uygulanarak çözeltideki maddenin indirgenmesi sağlanır ve bu madde çözünmeyecek şekilde elektrot yüzeyinde biriktirilir. Bu biriktirme işleminden sonra çalışma elektroduna anodik veya katodik yönde potansiyel taraması yapılır. İndirgenme veya yükseltgenme ile elektrot yüzeyinde toplanmış olan madde elektrot yüzeyinden sıyırılarak tekrar çözeltilere kazandırılır. İkinci aşamada yapılan işlemden dolayı bu yöntem sıyırma voltametri adı verilmektedir. Bu işlem esnasında oluşan akımın ölçülmesi ile çözeltideki madde miktarı tayin edilir. İlk aşamada yapılan biriktirme ve sıyırma aşamasındaki potansiyelin tarama yönüne göre sıyırma voltametri teknikleri anodik sıyırma voltametri, katodik sıyırma voltametri ve adsorptif sıyırma voltametri olmak üzere farklı adlar almaktadır.

2.1.4.1 Anodik sıyırma voltametri (ASV)

Biriktirme basamağındaki elektrot potansiyeli belli bir süre (t) tayini yapılacak maddenin indirgenme potansiyelinden daha katodik bir potansiyelde tutulur. Bu süre zarfında çözeltilerin karıştırılması sağlanır. Biriktirme adımında akımın (i_b) elektrotun alanı ve biriktirme süresi küçük olduğu için değişmediği varsayılabilir. Birikmiş olan

maddenin mol sayısı [$i_b \times t_b / nF$] değeri ile eşdeğerdir. Maddenin derişimine, elektrot çözeltilisinin difüzyon özelliklerine ve kullanılan elektrodun alanına bağı olarak birikmiş olan maddenin elektrot yüzeyine ulaşma hızı değişiklik göstermektedir. Bu yöntem kullanılırken sonuçların doğru bir şekilde tespit edilmesi için biriktirme süresi, karıştırma hızı ve sıcaklık değerlerinin analiz süresince sabit tutulması gerekmektedir (Duran 2010).

Sıyırma basamağında, elektrot potansiyeli anodik yönde ilerlerken elektrotta birikmiş olan madde, yükseltgenme potansiyeline ulaştığında bir akım oluşturur. Sıyırma akımı (yükseltgenme akımı) elektrot potansiyelinin fonksiyonu olarak okunmaktadır. Sıyırma akımı, maddenin çözeltideki ve elektrottaki derişimi ile doğru orantılıdır (Copeland and Skogerboe 1974, Bard and Faulkner 1980, Bond 1980).

2.1.4.2 Katodik sıyırma voltametri (KSV)

Katodik sıyırma voltametri yardımıyla anyonların ve moleküllerin tayini yapılabilmektedir. KSV’de biriktirme adımında, elektrot yüzeyinde toplama basamağında maddenin iyonlarına yükseltgenmesi ile anodik reaksiyon gerçekleşir. Oluşan maddenin iyonları çözünmeyen tuzları halinde elektrot yüzeyine çöker. Anodik toplama potansiyeli söz konusu anyonlara bağıdır.

Katodik sıyırma işlemlerinin tümünde, toplama basamağında elektrot yüzeyinde çözünmeyen bir tabaka oluşur. Eğer elektrot yüzeyinde aşırı miktarda madde toplanacak olursa sıyırma piki bozulur. Bundan dolayı KSV, çok seyreltik çözeltilerin analizlerinde kullanılabilecek uygun bir yöntemdir.

2.1.4.3 Adsorptif sıyırma voltametri (AdsSV)

Adsorptif sıyırma voltametri yönteminde, çözeltili içerisinde yer alan madde herhangi bir kimyasal değişikliğe uğratılmadan sabit potansiyelde direkt olarak elektrot yüzeyine fiziksel adsorpsiyonla toplanır. Elektrot yüzeyinde toplanan madde bir potansiyel

taraması aracılığı ile indirgenme veya yükseltgenmeye uğratarak sonucunda oluşan akım değeri ölçülür. Bu yöntem kullanılarak birçok elektroaktif ve yüzey aktif özellikteki bileşiğin hassas bir şekilde tayini yapılabilmektedir.

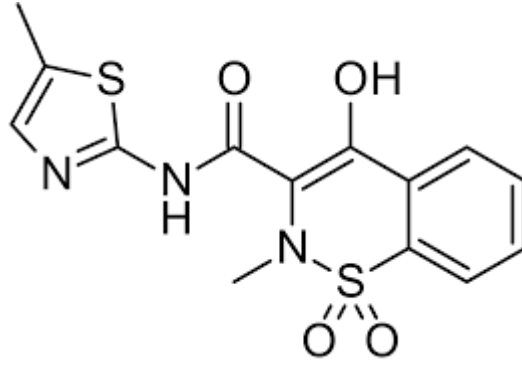
Biyolojik öneme sahip birçok bileşik, ilaç etken maddesi, pestisit gibi birçok organik molekül AdsSV ile eser düzeylerde tayin edilebilmektedir. Bu yöntemin geliştirilmesi sırasında bazı deneysel koşullar, örnek verecek olursak; çözücü, pH, iyon şiddeti, karıştırma hızı ve sıcaklık gibi parametreler optimize edilerek çalışılmaktadır. Nötral bileşikler için elektrokapilerite sıfırına yakın potansiyel değerlerinde biriktirme uygulanır. İyonik türde bileşikler için ise biriktirme potansiyeli deneysel olarak belirlenir ve bu parametrenin optimizasyonu ile seçimlilik de sağlanabilir. Bu koşullar sağlandıktan sonra, düşük derişimlerde (10^{-10} - 10^{-7} mol L⁻¹) doğrusal bir kalibrasyon grafiği elde edilir. Daha yüksek derişimlerde ise çalışma koşullarına bağlı olarak doğrusallıktan sapma gözlenir.

Kalibrasyon grafiğinin doğrusal aralığı, önderiştirilen bileşiğin hidrofobik özelliğine, büyüklüğüne ve elektrotun yüzeyine olan yönelimine göre değişir. Genel olarak kısa sürelerde ve seyreltik çözeltilerde biriktirme işlemi uygulanır. Bu da analizler için tercih edilir bir durumdur (Wang 2000).

2.2 Meloksikam Etken Maddesinin Özellikleri

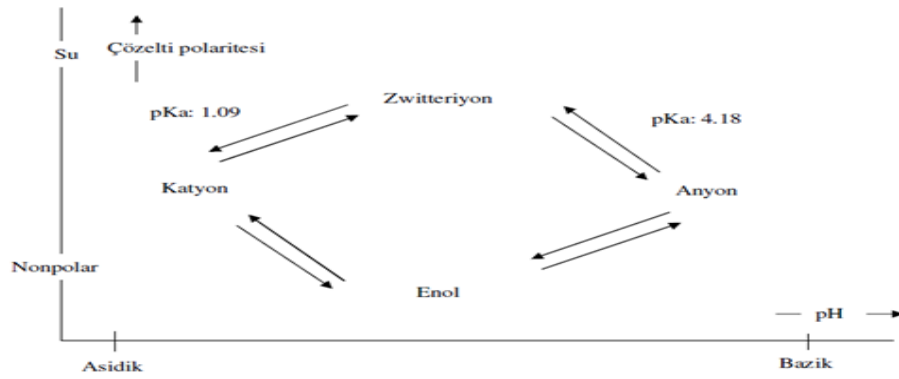
Meloksikam soluk sarı renkli bir tozudur. Pratikte suda çözünmez. Asetonda az, %96'lık etanolde ve metanolde çok az çözünürken, dimetil formamidde çözünür. Metanoldeki %0.0015 a/h çözeltisi 240 nm'den 450 nm'ye kadar olan aralıkta ışık absorblar. 354 nm'deki absorbanısı yaklaşık olarak 0.8'dir (British Pharmacopea 2005).

Meloksikamın pKa'sı 1.1-4.2, molekül ağırlığı 351.4, erime noktası 254 ° C'dir. MLK'nın kimyasal olarak ismi 4-hidroksi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazil)-2H-1,2-benzotiazin-3-karboksamid-1,1dioksit yapısındadır. Molekül formülü Şekil 4.4'de görüleceği üzere C₁₄H₁₃N₃O₄S₂'dir (Langston 2004, Velpandian ve ark. 2000).



Şekil 2.5 Meloksikamın kimyasal yapısı

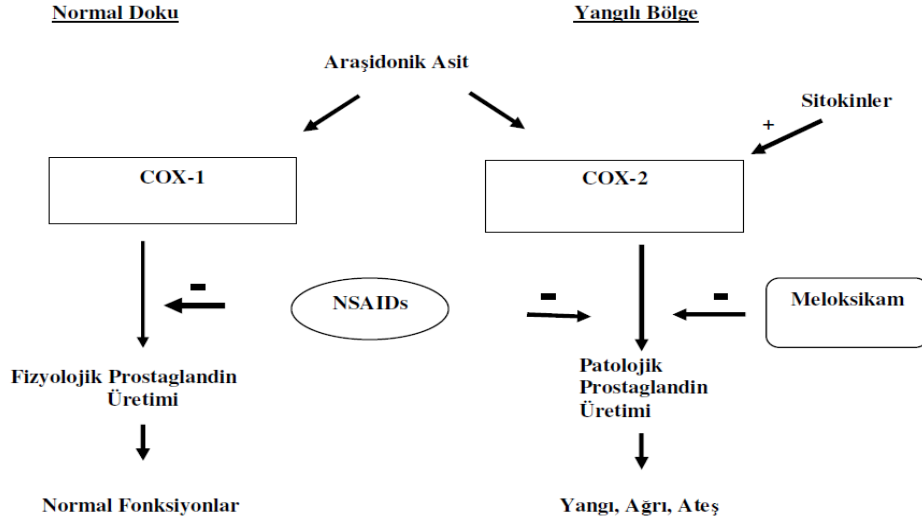
Meloksikamın 4 farklı formu bulunmaktadır (enol, anyon, katyon ve zwitteriyon) (Şekil 2.6). Sulu çözeltide meloksikam pKa 4.18 ve pKa 1.09 olmak üzere iki pKa değerine sahiptir. Bu pKa değerlerinden dolayı meloksikamın iyonizasyon davranışları, ortamın pH'sına ve çözücü polaritesine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Meloksikam sulu çözeltide, pH 1.09-4.18 aralığında çözelti polaritesine bağlı olarak enol ya da zwitterion, pH 4.18'den büyük değerlerde anyon ve pH 1.09'un altında katyon formundadır (Nemutlu 2002).



Şekil 2.6 Meloksikamın iyonizasyon davranışları

Meloksikam oksikam grubu bir nonsteroid antiinflammatuar ilaçtır. İlaç etkilerini (analjezik, antipiretik ve antiinflammatuar) seçici olarak siklooksijenaz-2 enzimini inhibe ederek göstermektedir. İlaç tedavi dozlarında seçici olarak COX-2 enzimini inhibe ettiği ancak tedavi dozlarından daha yüksek dozlarda bu özelliğinin azaldığı bildirilmiştir (Curry ve ark. 2005). İlacın sıçan peritoneal makrofaj hücre kültüründe COX-2 enzimini

COX-1'e göre üç kat daha fazla inhibe ettiği rapor edilmiştir (Velpandian ve ark. 2000). İlacın etki mekanizması şekil 2.7'de gösterilmiştir (Karademir 2009).



Şekil 2.7 Meloksikamın etki şekli

2.3 Çalışma Elektrodunun Belirlenmesi

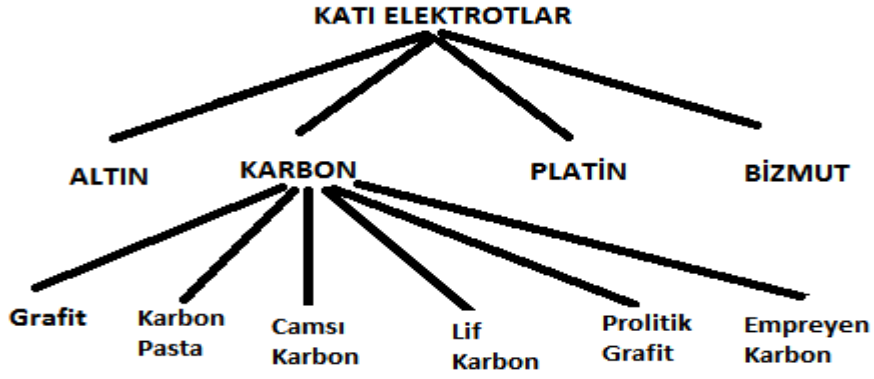
Sıyırma tekniklerinde asılı cıva elektrodu, cıva film elektrod, camsı karbon elektrodu ve katı elektrotlar (katı elektrot çeşitleri Şekil 2.8) kullanılmaktadır.

2.3.1 Cıva elektrot

Cıva elektrot katı elektrotlara nazaran yüksek hidrojen gerilimi nedeni ile sağlamış olduğu potansiyel aralığının genişliğinden dolayı ilgi çekmektedir. Buna ek olarak tekrarlanabilir yüzeye sahip olması, yenilenebilir ve düzgün yüzey ihtiva etmesinin yanında, sınırlı anodik potansiyel aralığına sahip olması ve zehirli olması bu elektrodun dezavantajlarıdır.

2.3.2 Katı elektrotlar

Voltametricde kullanılan katı elektrotlar Şekil 2.8'de gösterilmiştir.



Şekil 2.8 Voltametrde yaygın olarak kullanılan katı elektrotlar

2.3.2.1 Karbon pasta elektrotlar

Karbonun ideal bir elektrot malzemesi olmasının nedeni, geniş anodik potansiyel aralığına, düşük elektriksel dirence, düşük artık akıma ve tekrarlanabilir yüzey yapısına sahip olması gibi bir çok özelliği bir arada bulundurmasından kaynaklanmaktadır (Tural vd., 2003). Karbon elektrotlar kullanılarak yapılan voltametri çalışmaları, sulu ortamda hem yükseltgenme hem de indirgenme bölgesinde geniş bir çalışma aralığı (-1.8 V) – (+1.8 V) sunmaktadır (Tuncel vd., 1996). Karbonun elektrokimyasal uygulamalarda camsı karbon, karbon pasta ve karbon film gibi değişik şekilleri kullanılabilir.

Karbon pasta elektrotlar grafit tozu ve çeşitli mineral yağlarının bağlayıcı olarak karıştırılmasıyla hazırlanmaktadır. Karbon pasta elektrotlar çeşitli sensörlerin ve elektrotların hazırlanmasında çok yaygın olarak kullanılan materyallerdendir. Karbon pasta ilk olarak Ralph Norman Adams ve çalışma grubu tarafından 1958 yılında geliştirilmiştir. Karbon pasta elektrotların bileşenleri; μm boyutlara sahip grafit tozu, inert ve elektroaktif pasta bağlayıcı sıvıdır (nujol, parafin ve uvasol gibi yağlar). Karbon pasta elektrotların elektrokimyasal çalışmalarda kullanımı, nanoteknolojinin gelişmesine paralel olarak yaygınlaşmıştır (Svancara vd. 2008). Nanopartikül modifiyeli karbon pasta elektrotlar son yıllarda önemli ölçüde gelişme katetmiş olup hazırlanmasının oldukça pratik ve hızlı olması, pasta yüzeyinin kolayca yenilenebilir olması, düşük maliyetli olması ve birden fazla biyosensör materyalini bir arada içerebilir olması nedeniyle kullanımda avantaj sağlamaktadır (Erdem 2012).

Bu alanda yapılan son çalışmalar incelendiğinde karbon pasta elektrotlar özellikle grafen ve nanopor partiküllerle modifiye edilmiş elektrotlar voltametrik ilaçların analizinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Zou vd., 2018, Mazloum-Ardakani vd., 2010, Beitollahi vd., 2016).

Tez çalışmasında da kullanmayı planladığımız grafen nano parçacığı, emsalsiz nanoyapısı ve zengin yüzey alanı, yüksek mekanik dayanıklılık ve çeşitli redoks tepkimeleri için sıradışı elektrokatalitik aktivite göstermesi gibi elektrokimyasal özellikleri bakımından dikkat çekicidir. Bir elektrot materyalinin elzem özelliklerinden biri de yüzey alanıdır. Grafit ve karbon nanotüplere kıyasla daha geniş bir yüzey alanına sahiptir. Dahası elektriksel iletkenliği hem yüksektir hem de geniş sıcaklık aralıklarında sabit kalmaktadır. (Zhou vd.,2016) Son zamanlardaki araştırmalar, grafenin pH, gaz, biyoduyarlılık, metal analizi ve çeşitli ilaç etken maddelerinin tayini bakımından duyarlı bir kimyasal sensör ve elektrot materyali olduğunu kanıtlamaktadır (Rosy vd., 2014, Safaei vd., 2019)

2.4 Çözeltinin-Karıştırılması ve Biriktirme Süresinin Belirlenmesi

Biriktirme basamağında kontrol edilen bir hızda çözeltiyi karıştırmak, analizi yapılacak maddenin elektrot yüzeyine ulaşma hızını da arttırmaktadır. Çözelti içerisinde ve elektrot yüzeyinde gerçekleşen reaksiyonlar neticesinde elektrot yüzeyinde toplanan maddenin, sıyırma işlemi gerçekleştirildikten sonra tekrar çözeltiliye geçmesi gerekir. Bu da biriktirme süresi ve karıştırma hızı ile doğru orantılı olarak değişmektedir. Karıştırmanın çok yavaş olduğu durumlarda elektrot yüzeyinde daha az madde birikmekte ve ürünün geri kazanım verimi artmaktadır. Ancak bu durumda duyarlılık azalır ve daha uzun bir zaman harcanmasına neden olur.

Biriktirme adımında karıştırma hızı ve karıştırma süresi maddenin geri kazanılması ve duyarlılıkla ilgili parametreleri etkilediğinden, karıştırma hızı ve karıştırma süresinin optimum değerlerinin belirlenmesi gerekir.

Sıyırma voltametrosinde yapılan analizin duyarlılığı biriktirme süresi ile doğru orantılı olarak değişir. Teorik olarak elektrot yüzeyinde biriken madde miktarı ne kadar çok ise sistemin duyarlılığı da o kadar artmaktadır. Çözelti içerisinde yer alan maddenin tamamının elektrot yüzeyine toplanması durumunda duyarlılık maksimum seviyeye ulaşmasına rağmen, bu durum uzun biriktirme süresi gerektirdiğinden, elektrotta çok fazla madde birikmesine ve bu maddenin geri kazanılmasına engel olur. Uzun bekleme sonucunda elektrot yüzeyinde istenmeyen kimyasal veya bozunma reaksiyonları meydana gelebilir. Duyarlılığın yeterli olduğu durumlarda çözeltide bulunan maddenin % 2'sini elektrot yüzeyinde toplayacak bir biriktirme süresinin ve karıştırma hızının seçilmesi yeterli olabilmektedir.

2.5 Biriktirme Potansiyelinin Belirlenmesi

Elektrot yüzeyinde maddenin biriktirilmesi sırasında uygulanan potansiyel, pikin yüksekliğine etki etmektedir. Bunun için normal sıyırma voltametrosi ile analizi yapılacak maddenin yarı dalga potansiyelinden bir kaç yüz milivolt daha büyük bir potansiyelin uygulanması gerekir. Çünkü normal sıyırma voltametrosinde maddeler elektrot yüzeyine bir reaksiyon ile biriktirilir. Adsorptif sıyırma voltametrosinde ise uygulanacak potansiyelin herhangi bir kimyasal reaksiyona yol açmayacak değerde tutulması gerekir. Çünkü AdSV de maddelerin elektrot yüzeyinde hiç bir değişikliğe uğramadan, çözeltide buldukları gibi fiziksel adsorpsiyonla birikmeleri istenir. AdSV de bu potansiyelin, artık akım bölgesinde seçilmesi gerektiği açıktır. Her iki teknikte de biriktirme potansiyeli seçilirken de polarografideki yarı dalga potansiyeli kıstas alınır ve normal sıyırmada bu değerin 200 mV plato bölgesi tarafı, AdSV de ise 200 mV artık akım tarafında bir potansiyel seçilir.

2.6 Sıyırma Basamağı

Bu aşamada analizi yapılacak madde elektrot yüzeyinde elektrolitik olarak biriktirilmekte ve madde elektroda uygulanan bir potansiyel yoluyla elektrot yüzeyinden ayrılarak tekrar çözelti fazına geçmektedir. Sıyırma yöntemi, uygulanan potansiyelin tarama yönüne bağlı olarak anodik veya katodik sıyırma voltametrosi olarak adlandırılır.

2.7 Elektrokimyasal Mekanizmalar

2.7.1 Tersinir mekanizmalar

Tersinir bir elektrot reaksiyonunun 25 °C'de pik akımı Randles-Sevcik eşitliğiyle verilir (Eşitlik 2.1):

$$i_p = (2,69 \times 10^5) n^{3/2} ACD^{1/2} \nu^{1/2} \quad (2.1)$$

Bu eşitlikte yer alan semboller; n aktarılan elektron sayısı; A elektrodun yüzey alanı (cm^2); C derişim (mol/cm^3); D difüzyon katsayısı (cm^2/s) ve ν tarama hızı (V/s) olarak ifade edilir.

Bu eşitlikte akım değeri elektroaktif maddenin derişimiyle ve tarama hızının kareköküyle doğru orantılıdır. Basit tersinir bir çift için, anodik pik akımının katodik pik akımına oranı 1'dir. Buradaki oran, redoks reaksiyonu eşliğinde yürüyen kimyasal reaksiyonların varlığından güçlü bir şekilde etkilenir. Potansiyel eksenindeki piklerin konumu, redoks işleminin formal potansiyeline bağlıdır. Tersinir bir sisteme ait formal potansiyel eşitlik 2.3'deki gibi verilmektedir.

$$E^0 = \frac{E_p^a + E_p^k}{2} \quad (2.2)$$

Tersinir sistemlerde, pik potansiyelleri farkı eşitlik 2.4'deki gibi verilir:

$$\Delta E_p = E_p^a - E_p^k = \frac{0,059}{n} \quad \text{V} \quad (2.3)$$

Bundan dolayı, pik potansiyelleri arasındaki fark, aktarılan elektron sayısının hesaplanması ve redoks çiftinin Nerst davranışı gösterip göstermediğinin belirlenmesi için kullanılabilir. Buradaki bilgilere göre, $1e^-$ 'lu hızlı bir reaksiyon, 59 mV'luk bir ΔE_p

gösterir. Katodik ve anodik olan piklerin ikisi de tarama hızından bağımsızdır. Eğer indirgenme çok elektronlu olarak gerçekleşiyorsa, bu sistemin tersinir olabilmesi için voltamogramda, birbirinden iyi bir şekilde ayrılmış ve E^0 değerleri birbirinden sırayla artış gösteren çok sayıda pikin olması gerekir (Wang 2000).

Dönüşümlü voltametri teknikleri ile bir reaksiyonun tersinir olduğu belirlenebilir. Bir sistemin tersinir olabilmesi için aşağıda yer alan kriterlerin bulunması gerekir.

1. $E_p^k - E_p^a = 59/n$ mV veya $E_p - E_{p/2} = 57/n$ mV'tur.
2. E_p değeri tarama hızı ile değişmez.
3. $i_p^a / i_p^k = 1$ 'dir. Bu oran tarama hızıyla değişmez.
4. Dalga şekli tarama hızıyla değişmez.
5. $i_p/v^{1/2}$, tarama hızıyla değişmez.

2.7.2 Yarı tersinir ve tersinmez mekanizmalar

Elektron aktarımının yavaş olduğu tersinmez sistemlerde, pik büyüklükleri tersinir sistemlere oranla daha azdır ve pikler belirgin bir şekilde birbirlerinden ayrılır (Wang 2000). Tersinmez sistemlerde, eşitlik 2.5'de görüleceği üzere tarama hızıyla pik potansiyelinde kayma gerçekleşir.

$$E_p = E^0 - \frac{RT}{\alpha n_\alpha F} \left[0,78 - \ln \frac{k^0}{D^{1/2}} + \ln \left(\frac{\alpha n_\alpha F v}{RT} \right)^{1/2} \right] \quad (2.4)$$

α = transfer katsayısı, n_α = yük - transfer basamağındaki elektron sayısını ifade etmektedir. Bu sebeple E_p , E^0 'dan daha yüksek potansiyelerde gözlenir. Pik potansiyeli ve yarı-pik potansiyeli $48/\alpha n$ mV'tan farklı olur. Eşitlik 2.6'dan görüldüğü üzere pik akımı, çözeltinin derişimiyle orantılı olmasına rağmen pik yüksekliği α transfer katsayısına bağlı olarak daha azdır. 25°C'de tersinmez bir elektrot reaksiyonuna ait pik akımı için eşitlik 2.6 yazılabilir.

$$i_p = (2,99 \times 10^5) n(\alpha n \alpha)^{1/2} ACD^{1/2} v^{1/2} \quad (2.5)$$

Standart hız sabitinin $10^{-1} > k^0 > 10^{-5}$ cm/s olduğu yarı tersinir sistemlerde akım, elektron transfer hızı ve kütle aktarımıyla kontrol edilir. Dönüşümlü voltamogramların şekli, $k^0/\sqrt{\pi\alpha D}$ ($\alpha = nFv/RT$) şeklinde verilen denklemin bir fonksiyonudur. $k^0/\sqrt{\pi\alpha D}$ değeri arttığında, sistem tersinirliğe, $k^0/\sqrt{\pi\alpha D}$ 'nin, küçük değerleri için (yüksek tarama hızlarında) sistem tersinmez olarak davranış gösterir. Bununla birlikte yarı tersinir sistemlerde, pik potansiyelleri tersinir sistemlerle karşılaştırıldığında, birbirinden oldukça ayrıdır.

Yarı tersinir bir reaksiyona ait kriterler aşağıda verilmiştir.

1. $i_p/v^{1/2}$ tarama hızına bağlı değildir.
2. $i_p^a / i_p^k = 1$ 'dir. (α değeri 0,5 ise)
3. E_p^k tarama hızı ile değişir. Bu değişim genelde tarama hızının artması ile birlikte negatif değerlere kayma yönündedir.
4. $E_p^k - E_p^a$ farkı düşük tarama hızlarında $59/n$ 'e yaklaşır. Yüksek tarama hızlarında daha da büyüyerek bu değerden uzaklaşır ve tarama hızı ile birlikte artar.
5. Tarama hızı arttıkça pik genişlemesi olur.

2.8 Kaynak Araştırması

Meloksikamın elektrokimyası ile ilgili literatürde yapılan bazı çalışmalar yer almaktadır. Spektrofotometrik, florimetrik, elektrokimyasal metodlar ve yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) meloksikam için tanımlanan tayin yöntemleridir (Göral 2007).

Ancak Meloksikamın tayini konusunda Grafen modifiye KPE elektrodun kullanıldığı hem DPV hemde KDV'nin her ikisinde bir arada kullanılarak sıyırma voltametri yapılmış çalışmalarla ilgili bir bulgu tespit edilememiştir. MLK'nın biyolojik sıvılar

içerisinde tayininin yapılmasının büyük önemi vardır ve farmakokinetik çalışmalarını desteklemek için hızlı uygulanabilen, ucuz ve uygun analitik yöntemlerin geliştirilmesi gerekmektedir. Literatürlerde Meloksikamın tayini ile ilgili çalışmalar aşağıda kısaca özetlenmiştir.

Huang ve arkadaşlarının, 2000 yılında yaptıkları çalışmada, pH'ı 4,6 olan Asetat tamponu (HAc-NaAc) kullanılmış, Doğrusal Taramalı polarografi, DV ve puls polarografi ile MLK'nın elektrokimyasal davranışı ve indirgenmesi incelenmiştir. MLK içeriği Adsorptif sıyırma voltametri ile tespit edilmiş ve çalışmada Asılı cıva damla elektrodu kullanılmıştır. Pik adsorptif özelliğini Ag/AGCl referans elektrotu kullanılarak -1,19 V potansiyelde göstermiş, burada MLK için adsorbe olabilen nötral moleküllerin olabileceği savunulmuştur. Asılı cıva damla elektrodu yüzeyinde, MLK adsorpsiyonunun adsorbsiyon katsayısı ile Frumkin adsorpsiyon izotermine uygun olduğu belirtilmiştir. MLK'nın adsorptif sıyırma voltametri ile Tayin sınırı 1.0×10^{-9} M olarak bulunmuştur.

A. Radi ve arkadaşlarının, 2001 yılında yaptıkları çalışmada, Meloksikamın elektrokimyasal yükseltgenmesi ve tablet dozaj formunun tespiti üzerinde çalışılmıştır. Meloksikamın oksidatif voltametik davranışı 2-11,5 pH aralığında BR tamponu içerisinde KPE kullanılarak incelenmiştir. Meloksikamın sırasıyla amit ve enol fonksiyonel gruplarının yükseltgenmesine karşılık gelen voltametik olarak iki pik verdiği, yükseltgenmenin, destek elektrolitin pH'ına bağlı olduğu bulunmuştur. Meloksikamın pH 3.0'da Britton-Robinson tampon çözeltisi içinde Doğrusal tarama Voltametri (LSV) kullanılarak iyi tanımlanmış voltametik yanıt verdiği, MLK'nın tayini için $5,0 \times 10^{-7}$ ve $5,0 \times 10^{-5}$ M derişim aralığında ve $1,6 \times 10^{-7}$ M alt tayin sınırı (LOD) ile kullanılabilir yöntem olduğu savunulmuştur. %2,2 standart sapma (SS) ile ortamdaki diğer maddelerin girişimi olmadan, söz konusu derişimlerde dozaj formundaki ilacın belirlenmesi için yöntemin uygulanmasının kabul edilebilir bir sapma ile sonuçlandığı belirtilmiştir.

A.M. Beltagi ve arkadaşlarının, 2002 yılında yaptıkları çalışmada, MLK'nın Hg elektrotta Elektrokimyasal indirgenmesi ve tabletlerin tespiti üzerinde çalışılmıştır.

Meloksikamın elektrokimyasal indirgenmesi geniş bir pH aralığında, sulu çözeltiler içinde farklı elektrokimyasal metodlar kullanılarak bir Hg elektrotta incelenmiştir. Diferansiyel puls Voltametri yöntemi kullanılarak ilacın -1,286 V (Ag/AgCl) potansiyelde, pH 4.0'te Britton-Robinson tampon çözeltisinde iyi bir voltametrik yanıt verdiği bulunmuştur. Bu yöntemin MLK'yı $1,0 \times 10^{-8}$ - $5,0 \times 10^{-6}$ M derişim aralığında tespit etmek için kullanılabilceği ön görülmüştür.

Abd-Elgawad RADI ve arkadaşlarının, 2001 yılında yaptıkları çalışmada Meloksikamın Kare dalga yöntemi ile katodik adsorptif sıyırması incelenmiştir. MLK'nın adsorptif davranışı, asılı damla cıva elektrodu (HMDE) kullanılarak dönüşümlü, diferansiyel puls ve kare dalga voltametri ile incelenmiştir. Ag / AgCl asetat tampon çözeltisi (doymuş KCl) içerisinde pH 5.0'de -1,42 V potansiyelinde HMDE elektrotta biriken İlaça ait iyi tanımlanmış bir sıyırma pik akımı elde edilmiştir. Bu çalışmada kare-dalga voltametri kullanılarak katodik sıyırma voltametri ile meloksikamın belirlenmesi için yöntem geliştirilmiştir. İlacın tayini için en uygun çalışma koşulları belirlenmiş, insan plazmasındaki meloksikamın analizi için kullanılmıştır.

By Wang ve arkadaşlarının, 2006 yılında yaptıkları çalışmada, L-sisteinin elektrokimyasal yükseltgenmesi vasıtasıyla sisteik asit ile modifiye edilmiş bir elektrot hazırlanması için yöntem geliştirilmiştir. L sisteinin tespiti ile ilgili yöntemin, MLK'nın tespitinde de kullanılabilceği önerilmiştir. Meloksikamın elektrokimyasal olarak tayini çalışmalarının geliştirilmesi için analitin elektrot yüzeyi üzerine elektrostatik birikimini sağlayan, sisteik asidin anyonik tabakası ile camsı karbon elektrodun modifikasyonu gösterilmiştir. L-sisteinin elektrokimyasal yükseltgenmesi ile oluşturulan modifikasyon sistein çözeltisi içinde döngü potansiyeli ile gerçekleştirilmiştir. Voltametriyle + 1,088 V (genelde Ag / AgCl) potansiyelde elde edilen anodik pik akımının, BR tampon çözeltisi içinde (0.04 M ve pH 1.86) 0.999 korelasyon katsayısı ile $4,3 \times 10^{-8}$ ~ $8,5 \times 10^{-6}$ M aralığında meloksikam derişimine bağlı olduğu belirtilmiştir. Tayin limitinin (S / N = 3) $1,5 \times 10^{-9}$ M olduğu, modifiye edilmiş elektrodun düşük maliyetli olduğu, iyi bir duyarlılığa seçiciliğe ve kararlılığa sahip olduğunun gösterildiği, farmasötik formülasyonun tatmin edici sonuçlar ile kirpi serumundaki MLK'nın tayini için

uygulanabildiği, ayrıca çalışmada MLK'nın elektrokimyasal reaksiyon mekanizması tartışılmıştır.

By Xie ve arkadaşlarının, 2006 yılında yaptıkları çalışmada, MLK'nın protein kullanılarak diferansiyel puls voltametri ile tayini üzerinde çalışılmıştır. MLK pik potansiyelinde değişiklik olmadan 0,584 V'da NaAc-HAc tampon solüsyonu içerisinde (pH = 4.8), yükseltgenme pik azalması ile sonuçlanan elektrokimyasal aktif olmayan süpermolekül kompleksi MLK-BSA oluşturmak için sığır serum albümini (BSA) ile reaksiyona girebildiği, pik akımı azalmasının BSA derişimi ile orantılı olduğu savunulmuştur. $6.0 \times 10^{-7} \text{ molL}^{-1}$ ile $2.0 \times 10^{-8} \text{ molL}^{-1}$ derişim aralığında 0.9980 korelasyon Katsayısı ile tayin sınırının $1,2 \times 10^{-8} \text{ molL}^{-1}$ olarak bulunduğu bildirilmiştir. Bu yöntemin BSA daki tayinlerde uygulanabilir olduğu belirtilmiştir.

Khalil FARHADI ve arkadaşlarının, 2007 yılında yaptıkları çalışmada, Okside Camsı karbon Elektrot kullanılarak Biyolojik sıvılarda ve hazırlanmış ilaçlarda MLK'nın elektrokimyasal tayini üzerinde çalışılmıştır. Meloksikamın Adsorptif ve elektrokimyasal davranışları 0,8 ile 1,0 V potansiyel aralığında, Ag / AgCl referans elektrotun potansiyel döngüsünü takip eden 1.8 V anodik yükseltgenme potansiyelinde elektrokimyasal bir etki uygulanarak camsı karbon elektrot üzerinde araştırılmıştır. Uygulanan yöntemin Fosfat tamponu içerisinde 0,2 M derişimde ve pH-6,0'da idrar, plazma ve tablet örneklerinde kullanılabilir olduğu belirtilmiştir. pH (2,0-8,0) aralığında BR ve easetat tampon çözeltisi içerisinde de ölçümlerin yapıldığı, ancak sinyalin azaldığının gözlemlendiği, ayrıca pH-6,0'da KCL destek elektroliti içerisinde de ölçüm yapıldığı, ancak Meloksikamın pH-6,0'da fosfat tamponu içerisinde yüksek hassasiyetle yükseltgendiğinin tespit edildiği bildirilmiştir. Yükseltgenme pik akımının 240 sn deriştirme süresi kullanılarak $0.02\mu\text{M}$ ile $10\mu\text{M}$ derişimde alanlarının içinde lineer bir fonksiyon gösterdiği bulunmuştur. Önderiştirme orta-değişim yaklaşımı, spiked idrar ve plazma numuneleri içindeki ilacın seçici olarak saptanması için tatmin edici sonuçlar elde edilerek kullanılmıştır. Önerilen yöntemin geri kazanım değerleri sırasıyla idrar ve plazma örnekleri için % 105 (MSB% 2.5) ve % 100 (% 1.8 RSD) elde edilmiştir. Aynı zamanda, önerilen yöntemin başarılı bir şekilde tabletlerdeki MLK'nın belirlenmesi için

kullanılabileceği, doğrusal çalışma aralığının 1×10^{-5} M ile 2×10^{-8} M aralığında olduğu, alt tayin sınırının ise 7×10^{-9} M olduğunun bulunduğu belirtilmiştir.

Xi ve arkadaşlarının, 2012 yılında yaptıkları çalışmada, $0,1 \text{ molL}^{-1}$ Britton-Robinson tampon çözeltisi (pH 3.0) Ortamında yükseltgenme pik akımının 1.0×10^{-6} ~ 8.0×10^{-5} mol / L aralığında MLK derişimi ile orantılı olduğu ve alt tayin sınırının $3,0 \times 10^{-7}$ M ($S / N = 3$) olduğu tespit edilmiştir. Çalışmada elektrot olarak Grafen Oksit ile Modifiye edilmiş Camsı karbon elektrot kullanılmıştır. Önerilen yöntem, tabletlerde ve insan idrarındaki MLK'nın belirlenmesi için kullanılmıştır.

Saman Azodi-Deilami ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları çalışmada; MLK'nın izlenmesi için son derece seçici bir voltametrik sensör olan yeni bir karbon pasta elektrot kullanılmıştır. MLK tayini için moleküler baskılanmış bir polimer (MIP) ve Nonimprinted (baskılanmamış) bir polimer (NIP), fonksiyonize çok katlı karbon nanotüp (MWCNTs) yüzeyi üzerinde polimerize edilerek sentezlenmiştir. Daha sonra hazırlanan sensörün seçicilik ve iletkenliğini arttırmak için KPE bu maddelerle modifiye edilmiştir. Hazırlanan sensör katodik voltametrik sıyırma yöntemi ile MLK'nın tayininde kullanılmıştır. MIP @ MWCNT-CP elektrotun, NIP @ MWCNT-CP elektrota göre daha yüksek algılama yeteneği gösterdiği belirtilmiştir. Sensör yanıtını etkileyen bazı parametrelerin optimize edildiği ve daha sonra kalibrasyon eğrisi çizildiği, optimize koşullar altında. sensörün alt tayin sınırı $3.22 \times 10^{-5} \text{ mg L}^{-1}$ ve kantitatif tayin sınırı $1.1 \times 10^{-4} \text{ mg L}^{-1}$ olarak hesaplanmıştır. Bununda önerilen yöntemin duyarlılığını gösterdiği bildirilmiştir. Önerilen sensörün plazma örneklerindeki MLK'nın tespiti içinde uygulandığı ve kullanılan voltametrik metot ile geri kazanım oranının %98.0 ve %102.5 aralığında %3,1 den daha az kabul edilebilir hassasiyetle uygulanabildiği ifade edilmiştir.

Srikanth Cheemalapati ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları çalışmada, Poli-L-lizin (PLL) / karboksille zenginleştirilmiş grafen oksit (GO-COOH) / modifiye camsı karbon elektrot (GCE) kullanılarak Dönüşümlü Voltametri ve Diferansiyel Puls Voltametri yöntemleri ile MLK'nın elektrokimyasal tayininin yapıldığı belirtilmiştir. Üretilen sensörün karakterizasyonunun taramalı elektron mikroskobu (SEM), Fourier

Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR) ve elektrokimyasal empedans spektroskopisi (EIS) ile incelendiği bildirilmiştir. PLL/GO-COOH/GCE elektrot Çıplak GCE'ye göre MLK'nın elektrokatalitik yükseltgenmesini ve MLK'nın yükseltgenme akımını önemli ölçüde artırdığı için kullanıldığı, bununla da modifiye edilmiş elektrotun modifiye edilmemiş GCE'den daha iyi elektrokatalitik aktivite gösterdiği ortaya konmuştur. MLK'nın doğrusal tespit aralığının 4 ile 104 μM olduğu, en düşük tayin limitinin (LOD) 0.87 μM ve duyarlılığın 0.228 $\mu\text{A } \mu\text{M}^{-1} \text{ cm}^{-2}$ olduğunu ifade etmişlerdir. Önerilen bu sensörün analitik performans özelliklerinin piyasada bulunan farmasötik tabletlerle değerlendirildiği ve kullanılan sensörün gerçek kan serumu örneğinde pratik bir şekilde kullanılabileceği bildirilmiştir. Piyasadan temin edilen tabletler için elde edilen sonuçların tabletlerin etiketlerinde iddia edilenlerle hemen hemen aynı olduğu, bu sonuçlardan, önerilen elektrodun MLK'ya karşı iyi katalitik aktivite gösterdiği ifade edilmiştir.

Harun Muslu ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptıkları çalışmada, non-steroidal anti-enflamatuar ilaç (NSAID) Meloksikamın (H_2MLX)Cu(II) komplekslerinin spektroskopik ve analitik teknikler ile sentezlendiği ve karakterize edildiği ifade edilmiştir. Kompleksin termal davranışının da analiz edildiği, bileşiklerin Fotoluminesans özelliklerinin farklı koşullar altında analiz edildiği belirtilmiştir. Hem ligand ve hemde kompleksin elektrokimyasal özelliklerinin camsı karbon elektrot kullanarak Dönüşümlü Voltametri ile analiz edildiği, Bileşiklerin biyolojik aktivitelerinin absorpsiyon spektroskopisi ve diferansiyel puls voltametri ile balık sperminden çift iplikli DNA'ya bağlanma (FSdsDNA) kapasitelerinin incelenerek değerlendirildiği bildirilmiştir. Absorpsiyon çalışmalarının FSdsDNA ile Cu (II) kompleksi ve H_2MLX arasındaki etkileşimin bu bileşiklerin FSdsDNA bağlanabildiğini gösterdiği ve bu şekilde bağlanma sabitlerinin hesaplandığı ifade edilmiştir. FSdsDNA, H_2MLX , and Cu(II) kompleksinin morfolojisinin taramalı elektron mikroskobu (SEM) aracılığı ile analiz edildiği, DPV yönteminde, kalem grafit elektrotun çalışma elektrotu olarak kullanıldığı belirtilmiştir. Guaninin yükseltgenme sinyallerinin yoğunluğunun azalmasının etkileşim mekanizması için bir gösterge olarak kullanıldığı ifade edilmiştir.

N.H. Zawilla a ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptıkları çalışmada saf formda ve farmasötik formülasyonlarda MLK'nın kantitatif belirlenmesi için üç hassas ve tekrarlanabilir yöntem sunulmuştur. İlk yöntem olan yüksek performanslı sıvı kromatografisinde ilacın ortalama derişim aralığı 100-500 $\mu\text{g mL}^{-1}$ üzerindeki indirgeme ürünlerinin varlığında yüzde 100,13 \pm 0.53 doğruluğunda tayin edilebildiği, fosfat tamponu içinde temel metilen mavisi ve meloksikam arasında oluşan nötr kompleksin absorbansının ölçülmesine dayanan İkinci yöntemde (pH 8) $\lambda=653.5$ nm ortalama derişim aralığı 1-5 $\mu\text{g mL}^{-1}$ ve %99.12 \pm 1.18 doğrulukla tayin edilebildiği ifade edilmiştir.

Tahereh Hosseinzadeh Sanatkara ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptıkları çalışmada, Non-steroidal anti-enflamatuar ilaç MLK'nın iki nötral tek çekirdekli Co(II) and Zn(II) komplekslerinin element analizinin, IR ve UV-Vis spektroskopisi ile sentezlendiği, karakterize edildiği ve tekli kristal difraksiyonu ile bunların katı hal yapılarının çalışıldığı belirtilmiştir. (H₂mel, 4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide-1,1-dioxide), [Co(Hmel)₂(EtOH)₂] (1), and [Zn(Hmel)₂(EtOH)₂] (2), Komplekslerin, metal atomu çevresinde çarpık sekiz yüzeyle geometriye sahip olduğu, Deneysel verilerin MLK komplekslerinin (amit oksijen ve tiazol halkasına ait nitrojen atomu aracılığı ile) deprotone iki dişli ligand olarak görev yaptığını gösterdiği ve amidin N-H fonksiyonunun ve enolattaki O atomu arasında güçlü molekül içi hidrojen bağının meloksikam ligandların ZZZ yapısını stabilize ettiği ifade edilmiştir. Absorpsiyon, flüoresan spektroskopisi ve dönüşümlü voltametri teknikleri ile Balık sperm DNA (FS-DNA) ile bunların komplekslerinin birleşimini araştırmak için kullanıldığı, Buna ek olarak, ışıkla yarımla çalışmalarının da plazmid DNA komplekslerinin bağlanmasını araştırmak için kullanıldığı bildirilmiştir. DNA ile komplekslerin etkileşimi elektrostatik bağlanma modu atfedilen UV-Vis spektrumu mavi kayması ve bu hyperchromism ile izlenmiştir.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu kısımda, analizler sırasında kullanılan elektrokimyasal ölçüm sistemleri, elektrotlar ve elektrotların hazırlanması, kullanılacak ilaç etken maddelerinin ve kullanılan diğer maddelerin analiz sürecine hazırlanması ve kullanımlarına ilişkin bilgiler sunulmuştur.

3.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çalışmamızda kullandığımız kimyasal maddelerin isimleri, elde edildikleri firma adları ve maddelerin saflık oranları Çizelge 3.1’de gösterilmiştir. Analizlerde kullandığımız Meloksikam hammaddesinin temini Merck firmasından sağlanmıştır.

Çizelge 3.1 Kullanılan kimyasal maddeler, temin edildikleri firma ve saflık oranları

Kullanılan Kimyasal Maddeler	Maddelerin Edildiği Firma	Temin Saflık Oranları
Grafen	Sigma-Aldrich	–
Grafit tozu	Aldrich	%99.99
Mineral Yağı	Sigma-Aldrich	Saf
Metanol	Sigma - Aldrich	% 99,7
Etanol	Sigma - Aldrich	% 99,8
Sodyum hidroksit	Sigma-Aldrich	%98-100.5
Asetik Asit	Sigma-Aldrich	%99.8-100.5
Fosforik Asit	Sigma-Aldrich	% 99.5
Borik Asit	Sigma	% 99,5
Azot Gazı	Oksan Koll. ŞTİ..	% 99,99
Meloksikam	Merck	% 99,99
Askorbik asit	Carlo Erba Reagents	Saf
Glikoz	Sigma - Aldrich	% 99,6

Çizelge 3.1 Kullanılan kimyasal maddeler, temin edildikleri firma ve saflık oranları (devam)

L-Glutamik asit	Merck	Saf
L-sistein	Merck	Saf
Oksalik asit	Merck	Saf
Sitrik asit	Merck	%99,5
Ürik asit	Sigma - Aldrich	% 99,0
CaNO ₃	Merck	Saf
Sodyum klorür	Sigma - Aldrich	Saf
Potasyum Klorür	Sigma - Aldrich	% 99,0-100,5
Dopamin	Sigma - Aldrich	Saf
Kurşun Nitrat	Kimetsan	Saf

3.2 Kullanılan Çözeltiler ve Bu Çözeltilerin Hazırlanması

3.2.1 Britton-Robinson (BR) tampon çözeltisinin hazırlanması

Destek elektrolit ortamı olarak, pH 2,0– 12,0 arasında kullanılabilen Britton-Robinson (BR) tamponu kullanıldı. Bu tampon çözeltisi hazırlanırken 2,69 mL (saflık derecesi % 99.5 olan) fosforik asit, 2,29 mL (saflık derecesi %99.8-100.5 olan) asetik asit ve 2,472 g (saflık derecesi % 99,5 olan) borik asit karıştırılıp toplam hacim ultra saf su ile 1 L'ye tamamlanmış ve bu şekilde 0,04 M BR tamponu hazırlandı. İstenilen pH değerlerine sahip çözeltiler elde etmek için hazırlanan BR tamponu üzerine uygun hacimlerde 0,1 M NaOH ve HCl eklendi.

3.2.2 0,01 M NaOH çözeltisinin hazırlanması

MLK çözeltisinin hazırlanmasında kullanılmak üzere katı NaOH'dan (Molekül kütlesi 40,0 g mol⁻¹) hassas terazide 0,040 g tartılarak bir miktar ultra saf su ile yapılan çözme işleminden sonra çözelti hacmi 100 mL olan bir ölçülü balona aktarılmış ve ultra saf su ile çözelti 100 mL' ye tamamlanmıştır.

3.2.3 Standart (stok) MLK çözeltisinin hazırlanması

Standart (stok) MLK çözeltisi hazırlamak için, $1,0 \times 10^{-3}$ M derişimde olacak şekilde 25 ml 0,01 M NaOH içerisinde 8.78 mg MLK'ın çözünmesi sağlandı. Hazırlanan stok çözelti +4 °C'de, karanlık ortamda saklandı. Deneysel çalışmalarda kullanılması düşünülen MLK çözeltileri ise, hazırlanan stok çözeltisinin BR tamponu ile seyreltilmesi ile hazırlandı. Bu hazırlanan seyreltik MLK çözeltileri aynı gün içerisinde kullanıldı.

3.2.4 Farmasötik örneklerin analize hazırlanması

Sanovel İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş. firması tarafından üretilen ve her tablette 15 mg MLK (yardımcı maddeler Trisodyum sitrat dihidrat, laktoz monohidrat, mikrokristal selüloz, povidon, silikon dioksit, krospovidon, magnezyum stearat) içerdiği belirtilen Exen Fort tabletler farmasötik örnek olarak kullanıldı. Stok tablet çözeltisini hazırlamak amacıyla, 5 adet tabletin kütlesi ölçüldükten sonra ortalama tablet kütlesi hesaplandı. Kütlesi belirlenen tabletleri homojen bir şekilde toz haline getirmek için tabletler porselen havan içerisinde ezildi. Stok tablet çözeltisinde MLK derişimi $1,0 \times 10^{-3}$ M olacak şekilde ezilmiş olan toz örnek tartılarak 100 mL'lik balon jøjeye aktarıldı ve üzerine yaklaşık 50 mL kadar 0,01 M NaOH eklendi. MLK'nin tamamen çözünmesi için ölçülü balon ultrasonik banyoda 30 dakika boyunca tutuldu. Bu karışım daha sonra 0.01 M NaOH ile 100 ml'ye tamamlanarak stok tablet çözeltisi hazırlandı. Çözelti bir süre buzdolabında, içerisindeki safsızlıkların çökmesi ve çözünmeyen meloksikamın çözünmesi için bekletildi. Daha sonra çözeltinin üst kısmındaki berrak kısımdan alınarak deney esnasında kullanıldı.

3.2.5 Girişim çalışmalarında kullanılan çözeltilerin hazırlanması

$1,0 \times 10^{-3}$ M Oksalik Asit çözeltisinin hazırlanması: 4,50 mg Oksalik Asit tartılıp, toplam hacim 50,0 mL olacak şekilde saf su ile çözülerek hazırlanmıştır

$1,0 \times 10^{-3}$ M Sitrik Asit çözeltisinin hazırlanması: 9,60 mg Oksalik Asit tartılıp, toplam hacim 50,0 mL olacak şekilde saf su ile çözülerek hazırlanmıştır

$1,0 \times 10^{-3}$ M glikoz çözeltisinin hazırlanması: 9,9 mg glikoz tartılıp, toplam hacim 50,0 mL olacak şekilde saf su ile çözülerek hazırlanmıştır

$1,0 \times 10^{-3}$ M askorbik asit çözeltisinin hazırlanması: 8,81 mg askorbik asit tartılıp, toplam hacim 50,0 mL olacak şekilde saf su ile çözülerek hazırlanmıştır.

$1,0 \times 10^{-3}$ M ürik asit çözeltisinin hazırlanması: 8,40 mg ürik asit tartılıp, uygun miktardaki LiCO_3 eklenerek saf su ile toplam hacmin 50,0 mL'ye tamamlanmasıyla hazırlanmıştır.

$1,0 \times 10^{-3}$ M L-sistein çözeltisinin hazırlanması: 12,0 mg glikoz tartılıp, toplam hacim 50,0 mL olacak şekilde saf su ile çözülerek hazırlanmıştır.

$1,0 \times 10^{-3}$ M L-glutamik asit çözeltisinin hazırlanması: 7,36 mg L-glutamik asit tartılıp, toplam hacim 50,0 mL olacak şekilde saf su ile çözülerek hazırlanmıştır.

$1,0 \times 10^{-3}$ M dopamin çözeltisinin hazırlanması: 9,48 mg dopamin tartılıp, toplam hacim 50,0 mL olacak şekilde saf su ile çözülerek hazırlanmıştır.

3.3 Karbon Pasta ve Modifiye Karbon Pasta Elektrotların Hazırlanması

Karbon pasta elektrot hazırlamak için öncelikle 30 mg grafit tozu tartılarak petri kabına alındı. Grafit tozu daha sonra 10 µl parafin yağı ile karıştırıldı ve petri kabında spatül ile iyice karışana kadar ezildi. Elde edilen bu karışım elektrodun uç kısmında bulunan 3 mm çapındaki delik içerisine iyice sıkıştırmak sureti ile yerleştirildi. Çalışma elektrodu olarak seçilen bu elektrot yüzeyini pürüzsüz bir hale getirmek için elektrot yüzeyi parafilm kâğıdı üzerine sürülerek parlatıldı. Bu şekilde elektrot deneye hazır hale getirildi. Çalışmamızda grafen modifiyer madde kullanılarak biri çıplak karbon pasta

elektrot olmak üzere 2 farklı karbon pasta elektrot hazırlandı. Meloksikam tayini için modifiyer maddenin bileşim oranını belirlemek amacı ile farklı oranlarda grafen ve grafit tozu karıştırılarak voltametrik ölçümler alınmıştır. Ölçümlerin tekrarlanabilir olması için, her ölçüm arasında çözeltiden 60 s azot gazı geçirilmiş, her ölçüm sonrası hazırlanan modifiye elektrotlar saf su ve uygun çözücü (etil alkol, metil alkol) karışımı ile yıkanmıştır.

3.4 Kullanılan Elektrokimyasal Sistemler, Elektrotlar ve Yazılımlar

Bu çalışmada MLK'nın elektrokimyasal analizleri CHI 660c elektrokimyasal analiz cihazı kullanılarak gerçekleştirildi (Şekil 3.1). Elektrokimyasal çalışmalarda 3-elektrotlu CH Instruments marka C4 katı elektrot standı (Şekil 3.1) kullanılmıştır. Çalışma elektrodu olarak MF 2010 karbon pasta elektrot gövdesi katı elektrot (karbon pasta ve grafen modifiye karbon pasta), referans elektrot olarak 3 M KCl içerisinde bulunan Ag/AgCl elektrot (CHI 111) ve karşıt elektrot olarak ise Pt tel (CHI 115) kullanılmıştır.



Şekil 3.1 Çalışma yapılan katı elektrot hücre standı ve elektrokimyasal sistem

3.5 Kullanılan Diğer Cihazlar ve Malzemeler

Çözeltilerin karıştırılması için Ultrasonik markası LC 30H olan ultrasonik banyo kullanıldı. Orion kombine cam pH elektrodu (912600) ve Hanna Instruments HI 2211 model pHmetre kullanılarak pH ölçümleri alındı. Hazırlanan çözeltiler pH ayarlamasını yapma aşamasında karıştırılması için WiseStir® MSH-Model magnetik karıştırıcı kullanıldı. Kullanılan çözeltilerin hazırlanmasında kullanılan ultra saf su Purelab Option marka saf su cihazından elde edildi. Tartım işlemlerinde 0,01 mg duyarlılığında tartım yapan Shimadzu marka elektronik terazi kullanıldı.

3.6 Elektrokimyasal Deneylerin ve Ölçümlerin Yapılışı

3.6.1 Voltametik ölçümler

Elektrokimyasal analizler 20 mL lik hücreler içerisinde yapıldı. Voltametik ölçümlerde dönüşümlü voltametri, kare dalga voltametrisi, differansiyel puls voltametrisi ve sıyırma voltametrisi yöntemleri kullanılarak Şekil 3.1’de yer alan CHI 660c elektrokimyasal analiz cihaz çalışma sistemleri kullanıldı. Yapılan her çalışma için BR tampon çözeltisi (destek elektrolit) ile MLK karışımı toplam hacim 10,0 mL olacak şekilde hücreye konuldu. Daha sonra bu çalışma hücresi içerisine karşıt elektrot, referans elektrot ve çalışma elektrodu daldırıldı ve gerekli elektrot bağlantıları yapıldı. Ortamda çözünmüş oksijenin Meloksikamın yükseltgenmesine etki etmemesi ve elektrot yüzeyine oksijenin adsorplanmaması için çözelti içerisinden, ölçümler arasında 30 saniye olacak şekilde azot gazı geçirilerek çözünmüş oksijenin uzaklaştırılması sağlandı. Ayrıca deney esnasında çözelti yüzeyinden sürekli azot gazı geçirildi. Öncelikle, hiçbir MLK çözeltisi eklenmeden destek elektrolitin voltamogramı kaydedildi ve akabinde standart ve/veya tablet stok çözeltilerinden farklı miktarlarda ilaveler yapılarak voltametik ölçümler alındı.

3.6.2 Çalışma pH'mın belirlenmesi

Analizi yapılacak ve elektrokimyasal davranışı incelenecek olan ilaç etken maddesinin en yüksek pik akımı ve en iyi pik şeklinin elde edildiği pH değerinin belirlenmesi amacı ile çalışma çözeltisinin pH değeri 2,0 – 12,0 aralığında değiştirilmiştir. Alınan ölçümler neticesinde MLK'nın elektrokimyasal olarak tayini için en uygun pH değeri belirlenmiş ve Bölüm 4'de verilmiştir.

3.6.3 Biriktirme potansiyelinin belirlenmesi

Bu çalışmada, MLK'nın tayini için adsorptif sıyırma voltametrisi yöntemleri kullanılarak duyarlı bir yöntem geliştirmek amaçlanmıştır. Kalibrasyon çalışmasından önce, en uygun biriktirme potansiyelinin belirlenmesi amacıyla, belirli aralıkta (0,0-1,0 V aralığında, 0,1 birim artırılarak) değişen biriktirme potansiyeli değerlerine karşı AdsDPV ve AdsKDV voltamogramları kaydedilmiştir. MLK'ın değişen biriktirme potansiyeli değerlerine karşı okunan akımları grafiğe geçirilerek en uygun biriktirme potansiyeli değerleri her iki yöntem için de belirlenmiştir.

3.6.4 Biriktirme süresinin belirlenmesi

Sıyırma voltametresinde biriktirme süresinin belirlenmesi için, biriktirme potansiyelinin belirlenmesinde olduğu gibi kalibrasyon çalışmasından önce DPV ve KDV ölçümleri alınarak voltamogramları kaydedilmiştir. Uygun ortam şartlarında biriktirme süresi 0 – 300 s aralığında değiştirilerek en yüksek pik akımı ve en iyi pik şekline sahip biriktirme süresi belirlenmiştir.

3.6.5 Kalibrasyon çalışması

Belirlenen uygun şartlarda MLK ilaç etken maddesinin farklı derişimlerde hazırlanmış çözeltilerinin AdsDPV ve AdsKDV yöntemleri kullanılarak akım değerleri ölçülmüştür. Bu akım değerleri MLK'nın derişimine karşı grafiğe geçirilmiş ve böylece kalibrasyon

grafiği oluşturulmuştur. Kalibrasyon çalışmaları neticesinde, LOD ve LOQ değerleri ve doğrusal çalışma aralıkları eşitlik 3.1 ve 3.2 kullanılarak hesaplanmıştır.

$$\text{LOD}=3\text{SS}/m \quad (3.1)$$

$$\text{LOQ}=10\text{SS}/m \quad (3.2)$$

SS: Kalibrasyon çalışmasında en düşük derişime yakın derişimde bulunan akım değerlerinin standart sapması

m: Kalibrasyon eğrisinin eğimi

3.6.6 Girişim etkisi

MLK içeren ortama, MLK'nın derişiminin 100 katı olacak şekilde girişim etkisinin olup olmadığı incelenecek olan maddenin bölüm 3.2.5'de belirtildiği şekilde hazırlanan çözeltilerinden eklenmiştir. Daha sonra AdsDPV yöntemi ile akımlar, girişim etkisi incelenen madde eklenmeden önce ve eklendikten sonra 3'er okuma yapılarak kaydedilmiş ve bulunan bu akımlar karşılaştırılarak % akım farkı (Δ ip) değerleri girişim etkisi incelenen her bir madde için ayrı ayrı hesaplanmıştır (Bölüm 4.3.6).

3.6.7 Empedans Ölçümleri

Belirli oranlarda karıştırılarak hazırlanmış olan GMKPE'nin (Çizelge 4.3) EIS ölçümleri için 5,0 mM $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]/\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ ve 0,1 M KCl içeren çözeltiliye referans elektrot, karşıt elektrot ve modifiye elektrotlar ayrı ayrı olmak üzere daldırılmış ve frekans 0,05 ile 10^5 Hz aralığında değiştirilmiştir. Başlangıç potansiyeli olarak her bir elektrot için ölçülen açık devre potansiyeli ve 0,005 V genlik uygulanarak ölçümler kaydedilmiştir.

3.6.8 Elektrot ömür çalışması

Elektrot ömrünü belirlemek amacıyla, birer ay ara ile DV yöntemiyle her defasında en az 5 farklı voltamogram alınarak ortalama akım değerleri hesaplandı. İlk ay yapılan çalışmada MLK için ölçülen ortalama ölçülen akım hesaplandı ve elektrot üzerinde herhangi bir değişiklik yapılmadan 4 °C'de buzdolabında muhafaza edildi. Burdan elde edilen veriler yardımıyla elektrot ömrü için gerekli değerlendirme çalışması yapıldı.

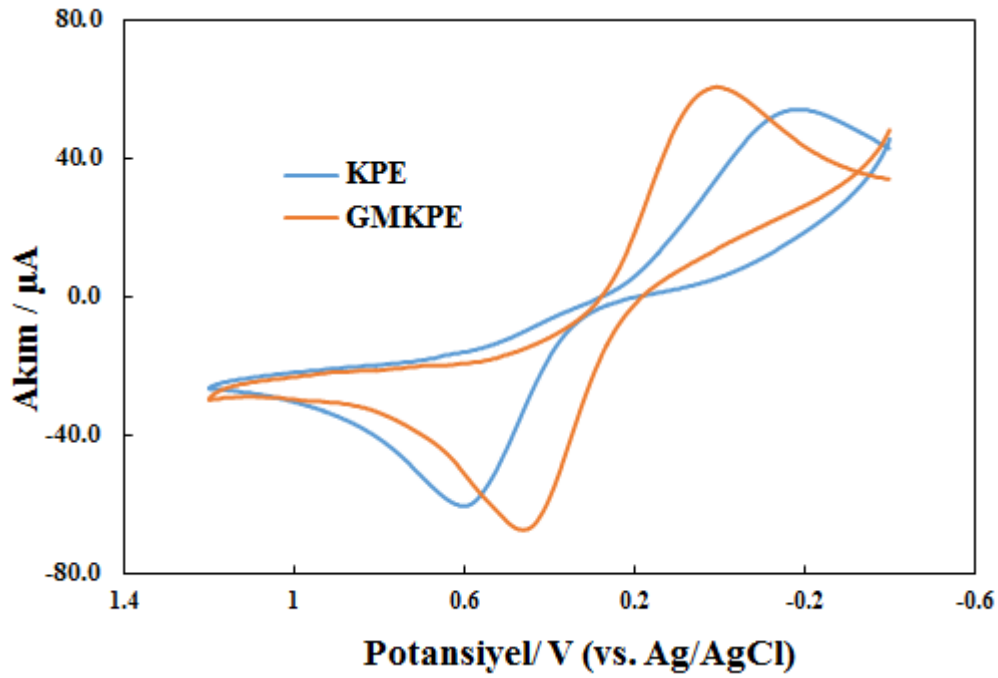
3.6.9 Taramalı elektron mikroskobu ölçümleri

Analizden hemen önce, Bölüm 3.3'de belirtildiği şekilde hazırlanmış olan KPE ve GMKPE'un SEM görüntüleri Ankara Üniversitesi Nükleer Bilimler Enstitüsü'nde bulunan CARL ZEISS EVO marka cihaz ile alınmıştır. Her bir elektrot için hazırlanmış olan pastalar cihazının numune bölmesine ayrı ayrı koyularak 200 nm'lik kesitler 30000 KX büyütme ile görüntüler kaydedilmiştir.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

4.1 Modifiye KPE'nin Yüzey Morfolojilerinin DV, EIS ve SEM ile incelenmesi

Bölüm 3.3'de anlatıldığı şekilde grafen kullanılarak hazırlanmış olan modifiye karbon pasta elektrodun (GMKPE) ve karbon pasta (KPE) elektrodun yüzey özellikleri incelenmiştir. Hazırlanmış olan modifiye karbon pasta elektrotların yüzey alanlarının hesaplanması ve DV sinyallerinin incelenmesi amacıyla, standart bir redoks probu olan $5,0 \times 10^{-3}$ M $K_4Fe(CN)_6/K_3Fe(CN)_6/0,1$ M KCl çözelti ortamına daldırılan elektrotların 50 mV/s tarama hızında DV yöntemiyle voltamogramları (-1,1 V) - (+1,1 V) potansiyel aralığında kaydedilmiştir (Şekil 4.1). Şekil 4.1'de görüldüğü gibi, GMKPE elektrodunun KPE'ye göre hem anodik hem katodik yöndeki akımının yüksek olması bu elektrot yüzeyindeki elektron transfer hızının da yüksek olduğunu göstermektedir (Bard ve Faulkner 2001). Ayrıca Çizelge 4.1'den görüleceği üzere, GMKPE'de i_p^k / i_p^a oranının KPE'ye göre 1,0'e daha yakın olması GMKPE'de elektron transfer hızının ve bu elektrot yüzeyindeki tersinirliğin KPE'den daha yüksek olduğunu göstermektedir. Buna ek olarak katodik pik potansiyeli ile anodik pik potansiyeli arasındaki farkın (ΔE_p) KPE'de 0,225 V iken GMKPE'de 0,175 V olduğu dikkat çekmektedir. Bu sonuç da yine, GMKPE 'nin yüzeyinde tersinirliğin ve elektron aktarım hızının daha yüksek olduğunu göstermektedir.



Şekil 4.1 $5,0 \times 10^{-3}$ M $K_4Fe(CN)_6/K_3Fe(CN)_6$ (ferri/ferro siyanür)/0,1 M KCl çözeltisi içerisinde KPE ve GMKPE'nin dönüşümlü voltmetri yöntemi kullanılarak kaydedilen voltamogramları

Çizelge 4.1 KPE ve GMKPE'lerin $5,0 \times 10^{-3}$ M $K_4Fe(CN)_6/K_3Fe(CN)_6$ (ferri/ferro siyanür)/0,1 M KCl çözelti ortamında elektrokimyasal özelliklerinin karşılaştırılması

Elektrot	E_p^a / V	E_p^k / V	ΔE_p (V)	i_p^a /µA	i_p^k /µA	i_p^k/i_p^a
KPE	0,684	0,459	0,225	75,54	55,20	0,730
GMKPE	0,514	0,339	0,175	78,42	63,02	0,804

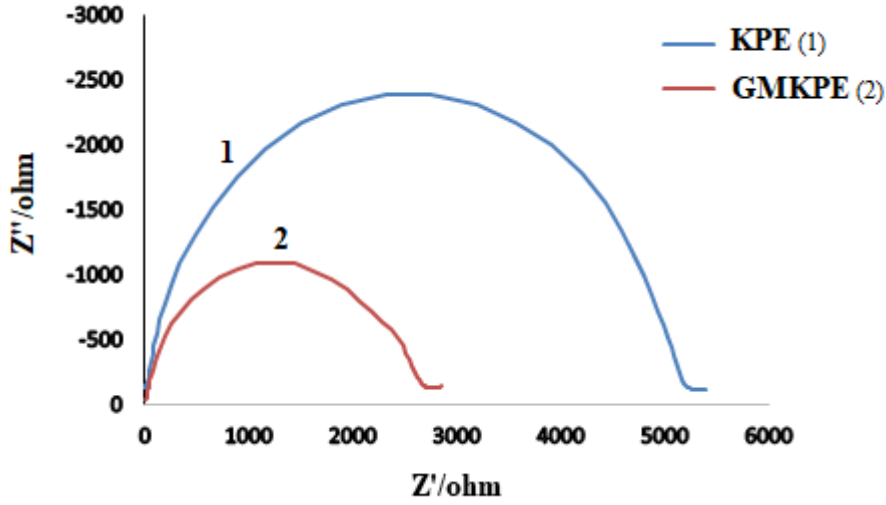
KPE ve GMKPE elektrotların yüzey alanlarının hesaplanması amacıyla, yine 5.0×10^{-3} M $K_4Fe(CN)_6/0,1$ M KCl çözelti ortamında 9 farklı düşük tarama hızlarında her iki elektrodun da (5,0; 10,0; 20,0; 30,0; 40,0;50,0; 60,0; 75,0 ve 100,0 mV/s) dönüşümlü voltamogramları kaydedilmiştir. KPE ve GMKPE için yüzey alanları (A) Eşitlik 2.1'de verilmiş olan Randles-Sevcik eşitliği kullanılarak hesaplanmıştır. Yapılan hesaplamalar neticesinde Çizelge 4.2'de verilen yüzey alanı değerleri elde edilmiştir. Bu çizelgeye bakıldığında, GMKPE'ye ait yüzey alanının KPE'den 1.32 kat daha büyük olduğu görülmüştür. Bunun nedeni nanopartiküllerden olan grafen, elektrot yüzey alanını artırarak birim alandan geçen elektron miktarını arttırmakta ve dolayısıyla artık akımı düşürerek daha düşük seviyelerde tayin yapılabilmesine olanak sağlamaktadır. Elde

ettiğimiz sonuçlara göre, GMKPE elektrodun MLK'nın yükseltgenme sinyaline güçlü bir elektrokatalitik aktiviteye sahip olduğu görülmektedir.

Çizelge 4.2 KPE ve Modifiye KPE'lerin $5.0 \times 10^{-3} \text{ molL}^{-1} \text{ K}_4\text{Fe}(\text{CN})_6 / 0,1 \text{ M KCl}$ çözelti ortamında DV yöntemi ile hesaplanan ortalama yüzey alanı değerleri

Elektrot	KPE	GMKPE
Yüzey Alanı (A/cm^2)	0,0626	0,0824

DV yöntemi ile elde edilen sonuçları desteklemek amacıyla KPE ve GMKPE yüzeyleri, farklı bir elektrokimyasal yöntem olan EIS ile incelenmiştir. Bölüm 3.6.7'de anlatıldığı gibi KPE ve GMKPE'nin Nyquist eğrileri kaydedilmiştir (Şekil 4.2). Nyquist eğrilerinde, yüksek frekanslarda kaydedilmiş olan yarım dairenin çapının artması elektrot yüzeyindeki elektron aktarm hızının yavaş, çapın azalması ise yüzeydeki elektron aktarım hızının yüksek olduğunu göstermektedir (Wang 2006). Şekil 4.2'de görüldüğü gibi, KPE'un yarım daire çapı (R_{ct}) = 5530 Ω iken, GMKPE un yarım daire çapı 3090 Ω dur. Bu değerler karşılaştırıldığında, GMKPE'un R_{ct} değerinin KPE'a göre 1.79 kat daha düşük olduğu dikkat çekmektedir. Bu sonuca göre, GMKPE'nin yüzey direncinin daha düşük ve buna bağlı olarak da iletkenliğinin daha yüksek olduğu sonucuna varılabilir.

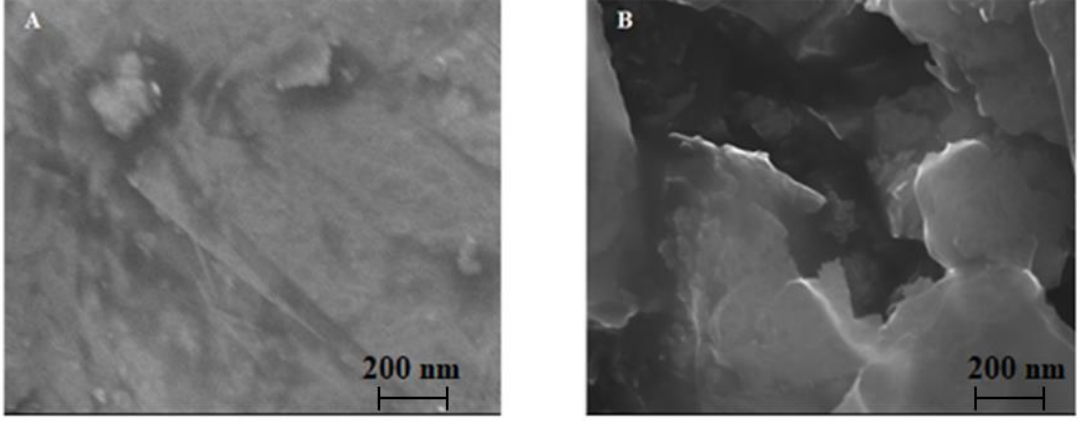


Şekil 4.2 $5.0 \times 10^{-3} \text{ molL}^{-1} \text{ K}_4\text{Fe}(\text{CN})_6$ çözeltisinde KPE ve GMKPE elektrotları için elde edilen Nyquist eğrileri

4.1.1 Modifiye elektrotların taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile incelenmesi

KPE ve GMKPE elektrotların yüzey morfolojileri hakkında bilgi sahibi olmak amacıyla elektrot yüzeylerinin Taramalı Elektron Mikroskobu tekniği ile yüzey görüntüleri alınmıştır (Şekil 4.3 A, B). KPE'nin yüzeyinin modifiye karbon pasta elektroda nazaran daha düz bir yapıda olduğu görülmektedir (Şekil 4A). GMKPE'ye ait görüntüde ise, elektrot yüzeyinde grafen bulunmasından kaynaklanan tipik deliklerin görüntülenmesi grafen modifiye elektrodun daha büyük bir spesifik yüzey alanına sahip olduğunu desteklemektedir (Şekil 4.3 B).

Elde edilmiş olan DV, EIS ve SEM sonuçlarına göre MLK'nın elektrokimyasal tayini için, GMKPE'nin KPE'den daha uygun bir elektrot olduğu sonucuna varılmıştır. Bundan sonraki kısımda ise bu modifiye elektrot kullanılarak MLK'nın elektrot yüzeyinde elektrokimyasal davranışı incelenmiştir. Sonrasında ise, GMKPE ve karşılaştırmak amacıyla KPE yüzeylerinde voltametrik yöntem geliştirme çalışmaları yapılmıştır.



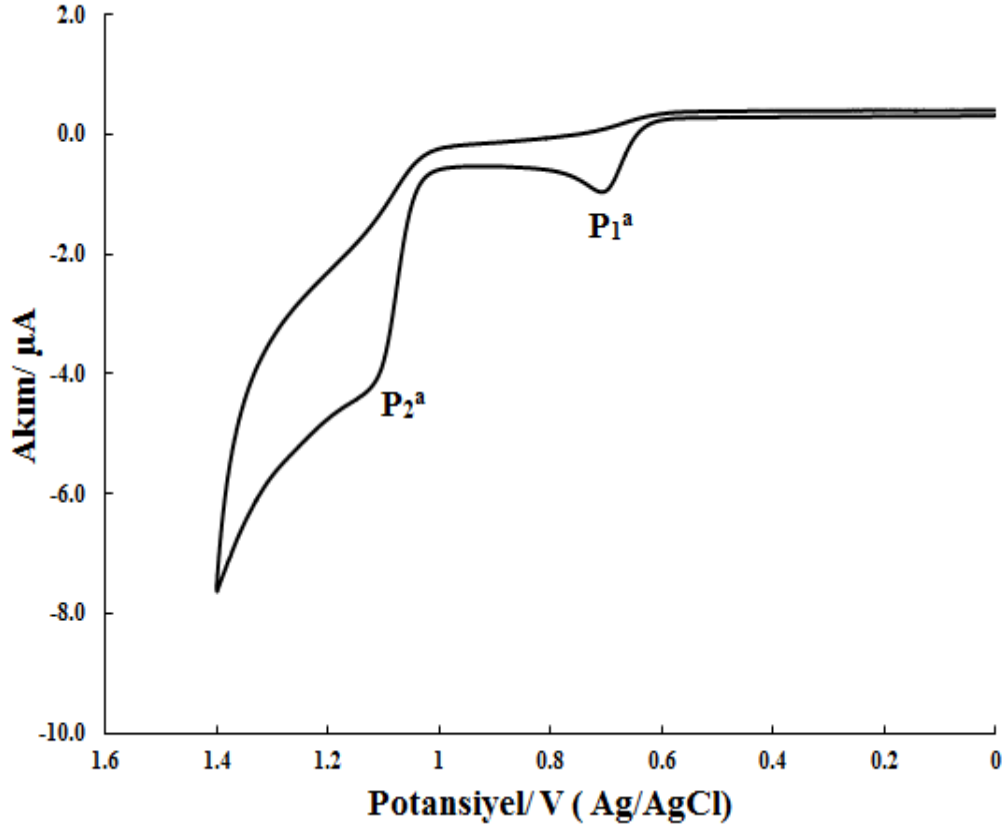
Şekil 4.3 SEM Görüntüleri **A.** KPE **B.** GMKPE

4.2 MLK'nın Elektrokimyasal Davranışının İncelenmesi

4.2.1 MLK'nın elektrokimyasal davranışının DV yöntemi ile incelenmesi

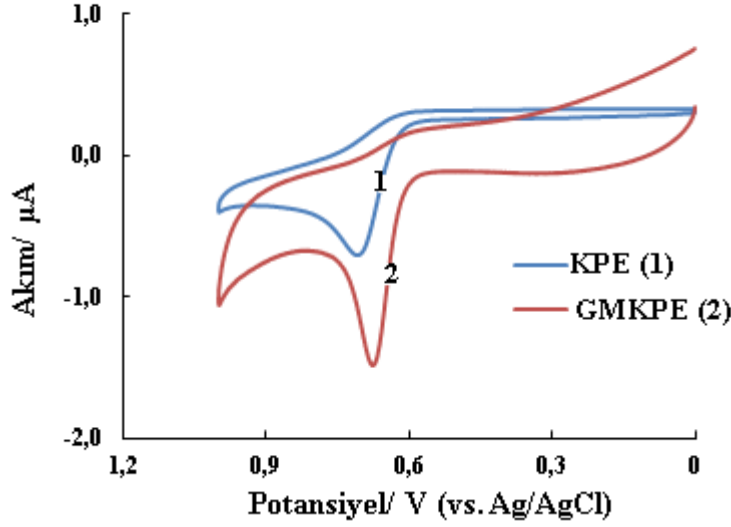
Yapılan literatür araştırmasına göre MLK analizinde spektroskopik ve voltametrik yöntemlerin bulunduğu görülmüştür. Buna karşın, MLK'nın elektrokimyasal özelliklerinin incelendiği ve voltametrik analizlerinin yapıldığı ayrıntılı çalışmalar bulunmamaktadır. Bu nedenle, çalışmamızda ilk olarak MLK'nın elektrokimyasal yükseltgenme özelliklerinin incelenmesi amaçlandı.

MLK'nın elektrokimyasal davranışını incelemek amacıyla, söz konusu etken maddenin BR tampon çözelti ortamında dönüşümlü voltametri (DV) yöntemi ile KPE yüzeyinde voltamogramları kaydedilmiştir. Bu voltamogram incelendiğinde, 0,67 V civarında ve 1,070 V civarında iki farklı yükseltgenme pikinin olduğu gözlenmiştir. (Şekil 4.4).



Şekil 4.4 MLK'nın KPE yüzeyinde elde edilen DV voltamogramı ($5,0 \times 10^{-5}$ M MLK, pH 2,0 BR tampon ortamı.)

MLK'nın elektrokimyasal yükseltgenmesinin DV yöntemi ile incelenmesinin ardından, KPE ve GMKPE elektrot yüzeylerinde MLK'nın 1. Yükseltgenme pikinin karşılaştırılması amacıyla, Şekil 4.5'de her iki elektrot yüzeyinde kaydedilen DV voltamogramları verilmiştir. Bu voltamogramlar incelendiğinde, GMKPE elektrot yüzeyinde kaydedilen MLK'nın pik akımının KPE yüzeyinde elde edilen pik akımına göre 2,10 kat fazla olduğu bulunmuştur. Ayrıca GMKPE elektrot yüzeyinde kaydedilen voltamogramın pik potansiyelinin KPE elektroda göre 28 mV daha negatif değerde olduğu dikkat çekmektedir. Bu durum ise, yeni geliştirilmiş olan GMKPE'nin MLK'nın yükseltgenme mekanizmasına elektrokatalitik etkisinin olduğunu göstermektedir.

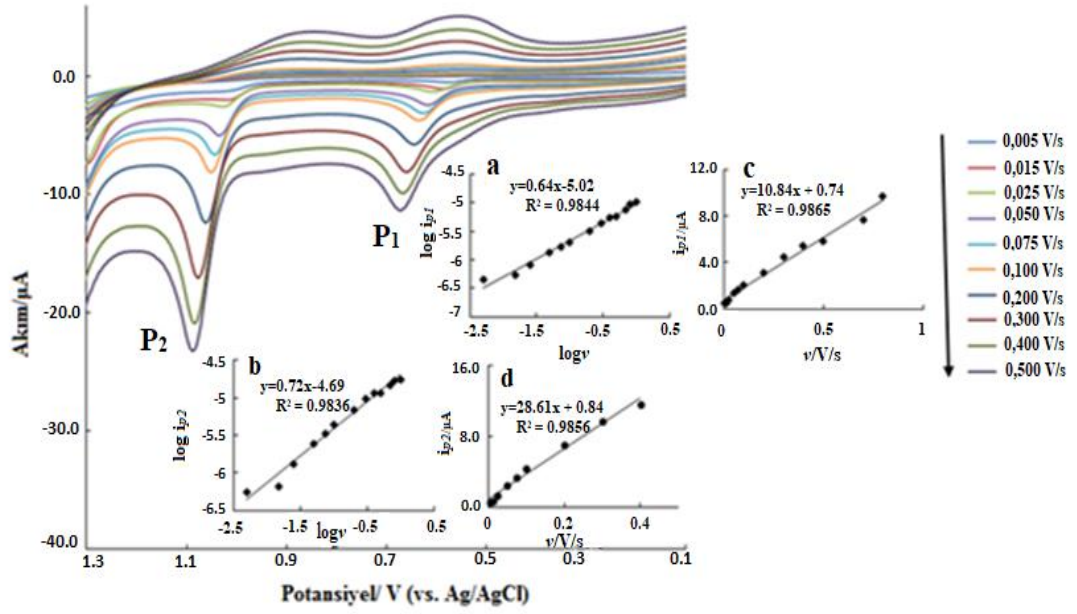


Şekil 4.5 $1,0 \times 10^{-5}$ M MLK'nın KPE ve GMKPE yüzeylerinde kaydedilen DV voltamogramları

4.2.2 Tarama hızı çalışması

MLK'nın GMKPE yüzeyindeki tersinirlik, yarı tersinirlik, tersinmezlik, adsorpsiyon özellikleri gibi elektrokimyasal davranışını incelemek için pH'ı 2,0 olan BR tampon çözeltisi bulunan ortamda DV yöntemi kullanılarak, 5×10^{-5} M MLK varlığında 0,005 – 0,500 V/s aralığında tarama hızı çalışması gerçekleştirilmiştir.

Şekil 4.6'da MLK'nın farklı tarama hızlarında kaydedilen DV voltamogramları görülmektedir. Şekil 4.6 incelendiğinde, tarama hızının artmasıyla MLK'ya ait olan yükseltgenme pik potansiyelleri pozitif değerlere doğru kaymaktadır. Aynı zamanda geri taramada MLK'nın yükseltgenme piklerine ait herhangi bir indirgenme pik veya piklerine rastlanmamıştır. Bu sonuçlar MLK'ya ait piklerin tersinmez bir redoks davranışı sergilediğini düşündürmektedir. (Bard vd. 2001).

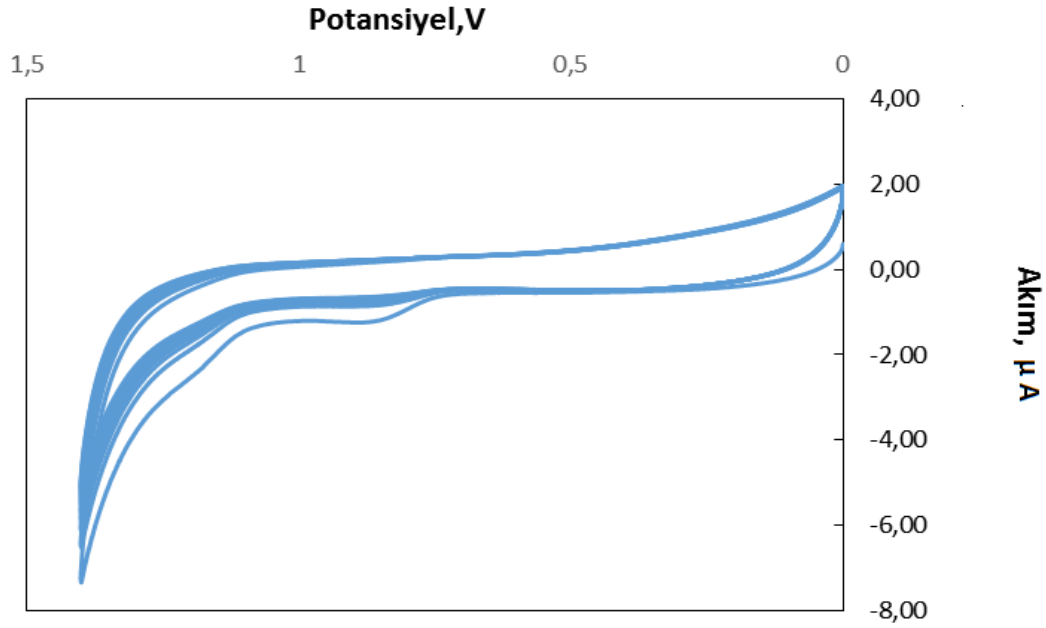


Şekil 4.6 $5,0 \times 10^{-5}$ M MLK'nın BR (pH 2,0) ortamında farklı tarama hızlarındaki dönüşümlü voltamogramları **İç grafik :a)** $\log i_{p1} / \log v$ **b)** $\log i_{p2} / \log v$ **c)** $i_{p1}, \pi A / v/V/s$ **d)** $i_{p2}, \pi A / v/V/s$

MLK'nın GMKPE yüzeyine taşınmasının adsorpsiyon veya difüzyon ile olup olmadığı, yine 0,005 - 0,500 V/s aralığında yapılan tarama hızı çalışmasıyla elde edilen pik akımlarının tarama hızı ile değişim grafikleri çizilerek incelenmiştir. Tarama hızının artışıyla pik akımının doğrusal olarak artması maddenin elektrot yüzeyine adsorbe olabileceğini düşündürmektedir (Ganesh ve Kumara Swamy 2015). Bu düşüncüyü doğrulamak amacıyla pik akımının logaritması ile tarama hızının logaritması ($\log i_p - \log v$) her iki pik için de grafiğe geçirilmiştir. Grafiklerde elde edilen eğim değerinin 1. Pik için 0,64 ve 2. Pik için 0,72 olduğu Şekil 4.6 a ve b' de görülmektedir. Teorik olarak, $\log i_p - \log v$ grafiğinden elde edilen eğimin değeri 0,5 ile 1,0 aralığında değişmektedir. Eğimin 1,0'e yakın olması maddenin elektrot yüzeyine adsorpsiyon ile taşındığını göstermektedir. (Wang 2006). MLK için elde edilen sonuçlar ise, MLK'nın elektrokimyasal yükseltgenmesinin difüzyon şartları altında adsorpsiyon kontrollü olduğunu düşündürmektedir (Topal vd. 2013).

MLK'nın elektrot yüzeyine olan adsorpsiyonunu değerlendirmek amacı ile $5,0 \times 10^{-5}$ M MLK içeren çözelti için çok döngümlü dönüşümlü voltamogramlar alınarak ard arda gelen döngülere ait akım değerleri incelenmiştir. Şekil 4.7'den de görüleceği üzere

MLK için kaydedilen ilk voltamogramdan sonra gelen voltamogramlar incelendiğinde, MLK'nın yükseltgenme pikinin neredeyse kaybolduğu göze çarpmaktadır. Bu durum ise, MLK'nın çalışma elektrodunun yüzeyine, kuvvetli bir şekilde adsorbe olduğunu göstermekte olup tarama hızı çalışmasındaki bulguları destekler niteliktedir.



Şekil 4.7 $5,0 \times 10^{-5}$ M MLK için ortamda kaydedilen çok döngülü DV voltamogramları (0,100 V/ s tarama hızında, döngü sayısı 9)

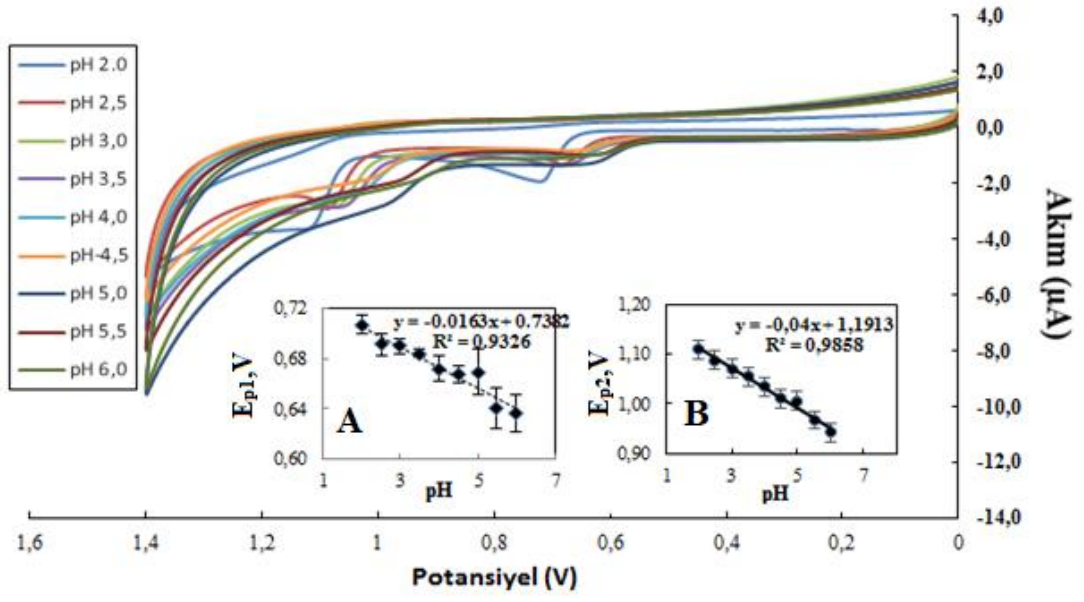
4.2.3 MLK'nın yükseltgenmesine pH etkisi

MLK'nın tayini için en uygun pH değerini belirlemek ve elektrokimyasal yükseltgenme davranışında protonun fonksiyonunu incelemek amacı ile deney çözeltisinin pH değeri 2,0-12,0 arasında değiştirilmiş ve DV yöntemi ile voltamogramlar kaydedilerek KPE ve GMKPE elektrot yüzeylerinde pH'ın potansiyel ve akım değerlerine etkisi incelenmiştir (Şekil 4.8-11). KPE elektrotta, pH 7,0'den sonra MLK akım değerlerinin düşük olması sebebiyle daha dar bir çalışma aralığı olan pH 2,0 ile 6,0 aralığında pH çalışması yapılmıştır (Şekil 4.9) KPE elektrot yüzeyinde farklı pH değerlerinde kaydedilmiş olan DV voltamogramlarından her iki pik için de en yüksek akım değerinin pH 2,0 değerinde elde edildiği görülmektedir (Şekil 4.9).

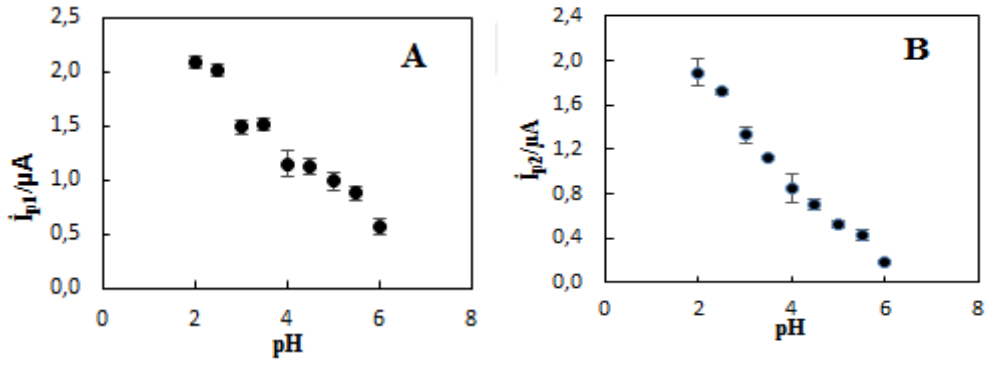
GMKPE elektrot yüzeyinde pH çalışması gerçekleştirilmiştir (Şekil 4.10, 4.11). Şekil 4.11’da en yüksek akım değerlerinin pH 2,0’de elde edildiğini gösteren pH-ip grafikleri görülmektedir. pH 2,0’dan sonra ise her iki pikin de akımının düştüğü görülmektedir.

MLK nın her iki elektrot yüzeyinde pik potansiyellerinin pH ile değişimi incelenmiştir (Şekil 4.8 4.10). MLK nın KPE elektrot yüzeyinde E_p -pH değişimi, her iki yükseltgenme pik potansiyellerinin pH ile negatif potansiyel değerlerine kaydığı göze çarpmaktadır (Şekil 4.8). Bu durum ise MLK’nın yükseltgenme mekanizmasında aktarılan elektronun yanında protonun da aktarıldığının bir göstergesi olarak yorumlanabilir (Zare 2006). Ayrıca, pH- E_p grafikleri incelendiğinde, bu grafiklerin eğim değerlerinin, teorik Nerstian eğiminin (59,0 mV/n) yarısına eşit olduğu dikkat çekmektedir. Bu durum ise, MLK’nın her iki pikinin de yükseltgenme mekanizmasında $2e^-$ ve $1H^+$ ($2e^-/H^+$) aktarıldığını düşündürmüştür. (Zare 2006).

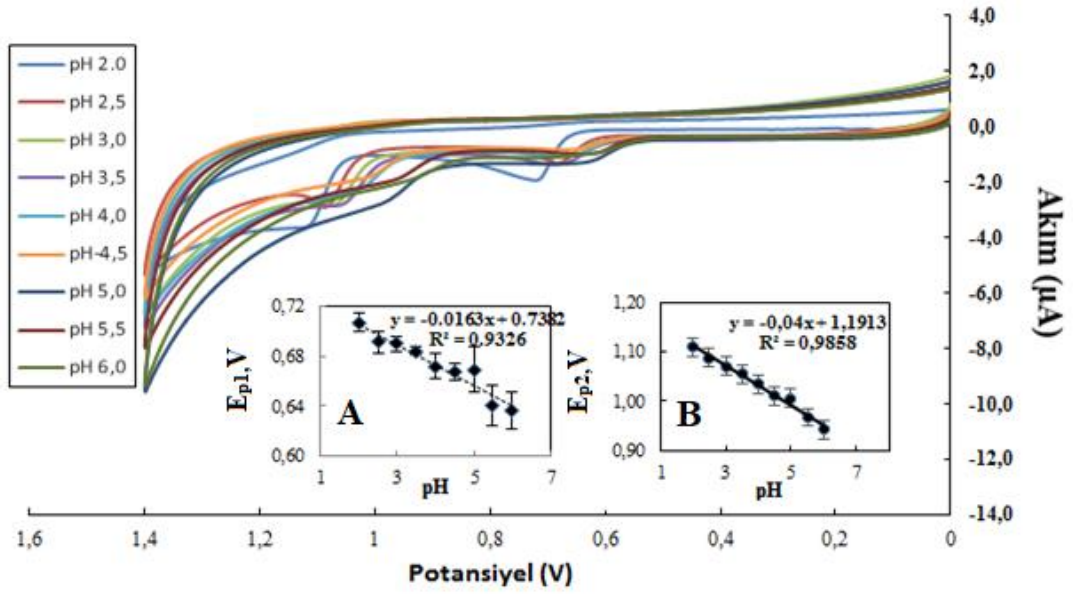
Benzer şekilde, GMKPE elektrot yüzeyinde de E_p -pH çalışması aynı şekilde yapılmış olup elde edilen voltamogramlar ve grafikler Şekil 4.10 verilmiştir. Bu voltamogramlar ve grafikler incelendiğinde GMKPE yüzeyinde de en uygun pH değerinin 2,0 olduğu ve yükseltgenme mekanizmasında protonun aktif olarak yer aldığı dikkat çekmektedir. pH- E_p grafiklerinin eğim değerleri de benzer şekilde mekanizmada $2e^-/H^+$ aktarıldığını destekler niteliktedir.



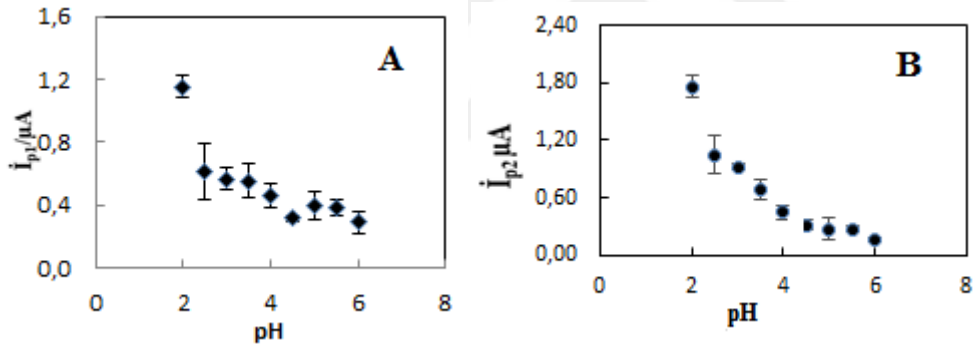
Şekil 4.8 KPE’de DV yönteminde pH 2-6 arası akım/potansiyel grafiği
iç grafik: Pik potansiyellerinin pH ile değişim grafikleri A) E_{p1} -pH B) E_{p2} -pH



Şekil 4.9 KPE’de DV yönteminde A) I_{p1} /pH B) I_{p2} /pH grafiği



Şekil 4.10 GMKPE 'de DV yönteminde pH 2-6 arası akım/potansiyel grafiği
iç grafik: Pik potansiyellerinin pH ile değişim grafikleri A) E_{p1} -pH B) E_{p2} -pH



Şekil 4.11 GMKPE'de DV yönteminde A) I_{p1} /pH B) I_{p2} /pH grafiği

4.2.4 Aktarılan elektron sayısının belirlenmesi

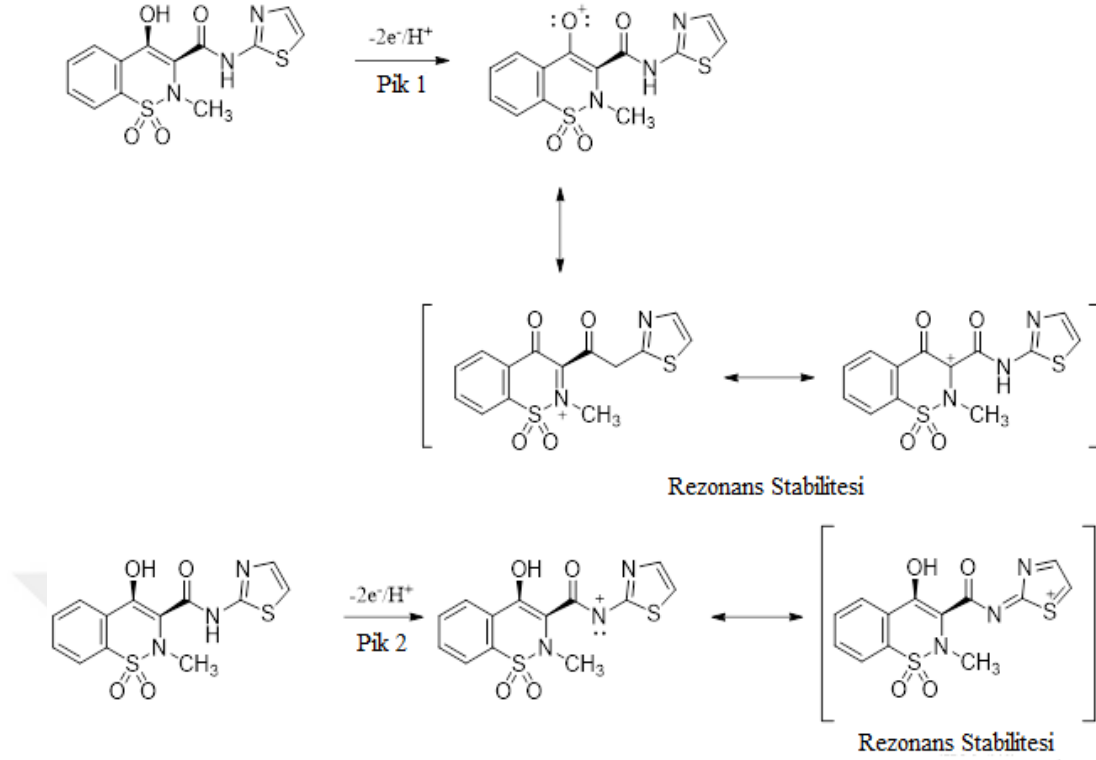
Bir maddenin elektrot yüzeyinde gerçekleşen elektrokimyasal reaksiyon mekanizmalarını belirlemek için bilgi veren en önemli parametrelerden biri mekanizmada aktarılan elektron sayısının belirlenmesidir. Bu amaçla tez çalışmasının bu kısmında MLK'nın her iki piki için gerçekleşen yükseltgenme mekanizmasında aktarılan elektron sayısı belirlenmiştir. Bu doğrultuda, yükseltgenme reaksiyonunda MLK'ya ait transfer edilen toplam elektron sayısının belirlenmesi için KDV yöntemi kullanılarak frekans çalışması yapıldı. İçerisinde $5,0 \times 10^{-5}$ M MLK bulunan çözeltinin

farklı frekanslarda kare dalga voltamogramları alındı. Pik potansiyel değerleri değişen frekans değerlerinin logaritmasına karşı grafiğe geçirildiğinde pik potansiyelinin uygulanan uyarma sinyalinin frekansının logaritması ile $E_p(V) = 0,1065 \times \log f + 0,543$ ($R^2 = 0,991$) bağıntısı ile değiştiği görüldü ve $n\alpha$ değeri, bu eşitliğin eğiminin $2,303RT/(F\alpha n)$ değerine eşit olmasından yararlanılarak hesaplandı (Wang 2000). Burada n aktarılan toplam elektron sayısıdır. Buna göre αn değeri 1,067 olarak hesaplandı. Hız belirleyen basamaktaki aktarılan elektron sayısı ise, $E_p - \log v$ grafiğinin eğimi, mV olarak $29,6/n\alpha$ dır (Brett 1993). Buna göre αn değeri 0,55 olarak hesaplandı. Bu sonuçlara göre, elektrot reaksiyonundaki toplam elektron sayısının hız belirleyen basamaktaki elektron sayısı oranı ($1,06 / 0,55 = 1,94$ yaklaşık 2) şeklinde hesaplandı.

4.2.5 MLK'nın yükseltgenme mekanizması

MLK'nın elektrokimyasal yükseltgenme davranışı üzerine yapılan bütün çalışmaların sonuçları göz önüne alındığında, MLK'nın yükseltgenme reaksiyonunun, karbon pasta elektrot yüzeyinde tersinmez olduğu ve difüzyon şartlarında adsorpsiyonun etkisinde olduğu ve 2 elektron, 1 proton transferi ile yükseltgenmenin olduğu söylenebilir. Ancak, molekülün hangi fonksiyonel kısmının yükseltgendiğini kesin olarak söyleyebilecek veriler elimizde olmamakla birlikte aromatik halka üzerindeki hidroksil grubunun proton ve elektron vermesiyle yükseltgenmenin başladığını ($2e^-$, H^+) ve daha yüksek bir potansiyelde 1,1 V civarında gözlenen 2. pikin ise amid grubu üzerinden yükseltgenmesine karşılık geldiği söylenebilir (Şekil 4.12).

Önerilen olası yükseltgenme mekanizması aşağıdaki gibidir.



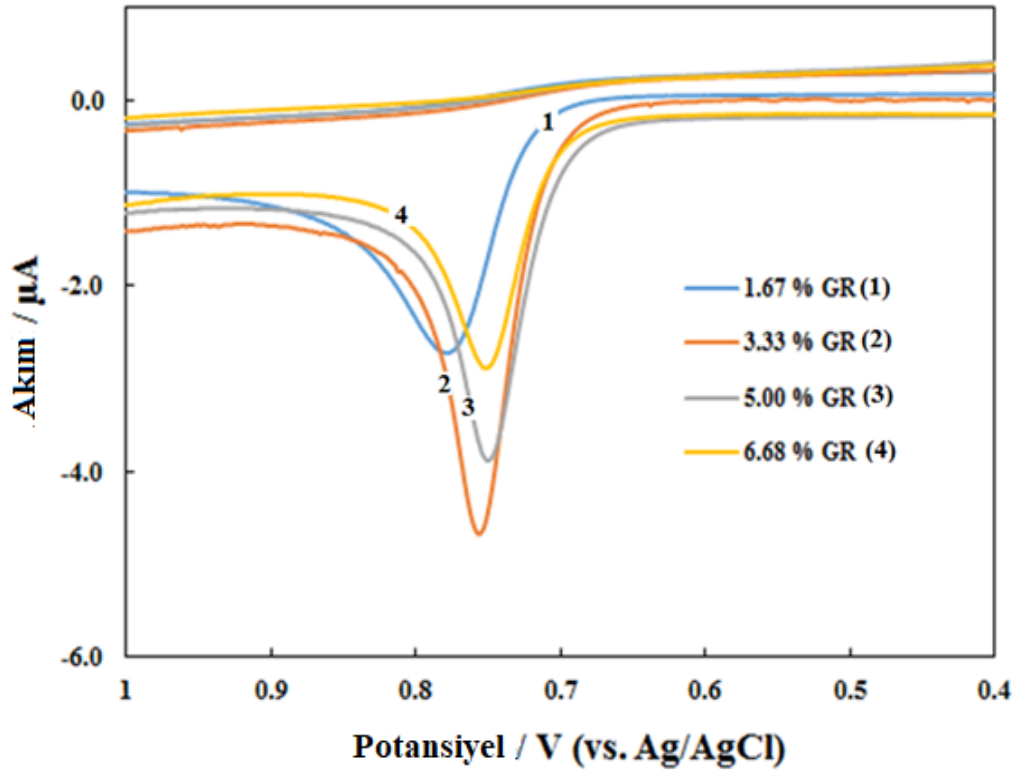
Şekil 4.12 MLK için önerilen yükseltgenme mekanizması

4.2.6 Grafen miktar optimizasyonu

MLK'nın elektrokimyasal davranışının incelenmesi, olası yükseltgeme mekanizmasının ve MLK için en uygun elektrotun belirlenmesinin ardından yöntem geliştirme çalışmalarına geçmeden önce, GMKPE için en uygun grafen miktarı optimizasyon çalışması yapılmıştır. Bu amaçla, grafen miktarı 0,5 mg (%1,67), 1,0 (%3,33) mg, 1,5 (%5,0) mg ve 2,0 (%6,68) mg aralıklarında değişen GMKPE elektrotlar hazırlanmıştır (Çizelge 4.3). Hazırlanan elektrot yüzeylerinde MLK'nın akım sinyalleri DV yöntemi ile kaydedilmiş ve Şekil 4.13'de verilmiştir. Şekil 4.13'de görüleceği üzere, ölçülen akım değerleri karşılaştırılarak, 1,0 mg (%3,33) grafen içeren elektrot yüzeyinde elde edilen sinyalin diğerlerine göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu nedenle, MLK'nın GMKPE yüzeyinde tayini için en uygun elektrot bileşimi olarak 1,0 mg (%3,33) grafen seçilmiştir.

Çizelge 4.3 Farklı bileşimlerde hazırlanan GMKPE'nin bileşim oranları

	Grafit tozu (%)	Grafen (%)
1.elektrot	98,33	1,67
2. elektrot	96,67	3,33
3.elektrot	95,0	5,0
4.elektrot	93,32	6,68



Şekil 4.13 $1,0 \times 10^{-5}$ M MLK'nın farklı grafen miktarlarında alınan DV voltamogramları

4.3 MLK'nın elektrokimyasal tayini için AdsDPV ve AdsKDV yöntemlerinin geliştirilmesi

MLK için yapılmış olan elektrokimyasal davranış ve mekanizma belirleme çalışmaları sonucunda iki adet yükseltgenme pikinin olduğu tespit edilmiştir. Söz konusu ilaç etken maddesinin tayini için birinci yükseltgenme pikinin (P_1) potansiyelinin düşük olması,

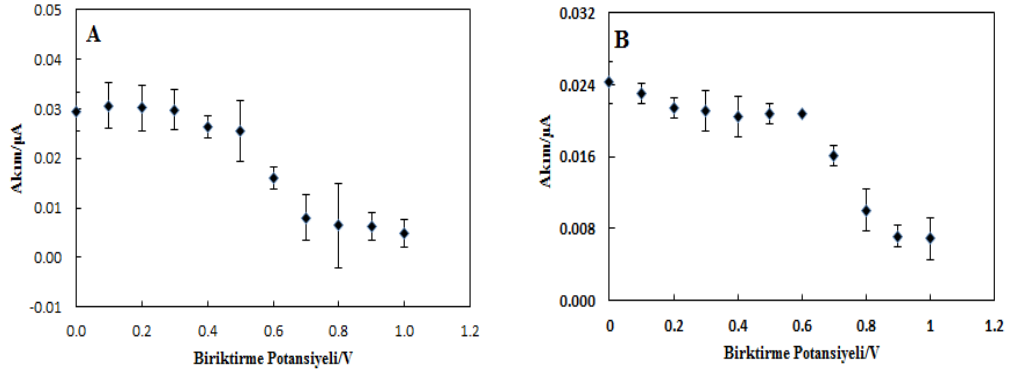
pik şekli ve simetrisinin düzgün olması nedeni ile P₁ esas alınarak yöntem geliştirme çalışmaları yapılmıştır.

Bu amaçla, GMKPE ve karşılaştırmak amacıyla KPE yüzeyinde hem AdsKDV hem de AdsDPV yöntemleri geliştirilmiştir. BR tamponu ortamında ve pH 2,0'da yöntem değişkenlerinin optimizasyonu yapılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre kalibrasyon grafikleri çizilmiş olup ilaç örneklerine başarıyla uygulanmıştır. Bu konuyla ilgili yapılan çalışmalar aşağıda ayrıntılı olarak verilmiştir.

4.3.1 Biriktirme potansiyelinin optimizasyonu

MLK için AdsDPV ve AdsKDV yöntemlerini geliştirmek amacıyla, 1×10^{-6} M MLK içeren çözelti ortamında (pH=2,0) biriktirme potansiyeli parametresi optimize edilmiştir. Bu amaçla biriktirme süresi 30 s'de sabit tutulmuş ve biriktirme potansiyeli her iki yöntemde de 0,0 ile 1,0 V aralığında 0,1 birim arttırılarak değiştirilmiş ve voltamogramlar kaydedilmiştir. Voltamogramlardan elde akım değerleri her iki yöntem için değişen biriktirme potansiyeline karşı grafiğe geçirilmiştir (Şekil 4.14 ve Şekil 4.15). Şekil 4.14 A incelendiğinde, biriktirme potansiyeli değerleri 0,0 ile 0,1 V aralığında değiştirildiğinde MLK'nın pik akımının artış gösterdiği 0,1 V ile 0,3V aralığında pik akımının sabit kaldığı ve 0,3 V'dan sonra ise pik akımının düştüğü ve 0,8 V'dan sonra ise sabit kaldığı görülmektedir. Buna göre KPE elektrot yüzeyinde AdsDPV yönteminde en uygun biriktirme potansiyeli 0,1 V olarak belirlenmiştir.

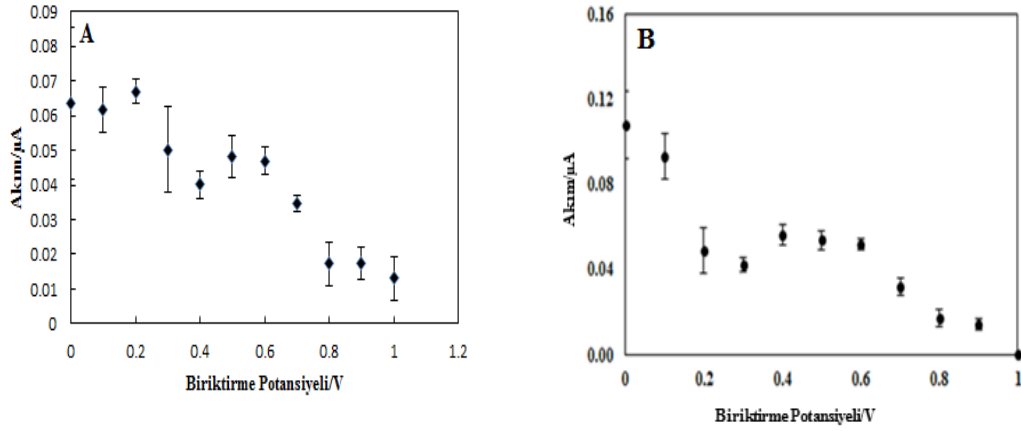
Şekil 4.14 B incelendiğinde, biriktirme potansiyeli değerleri 0,0 ile 0,4 V aralığında değiştirildiğinde MLK'nın pik akımının düşüş gösterdiği, 0,4V ile 0,6 V aralığında pik akımının bir miktara artış gösterdiği, 0,6 V'dan sonra pik akımının çok hızlı bir şekilde düştüğü ve 0,9 V'dan sonra ise sabit kaldığı görülmektedir. Buna göre KPE elektrot yüzeyinde AdsDPV yönteminde en uygun biriktirme potansiyeli 0,0 V olarak belirlenmiştir.



Şekil 4.14 AdsDPV yöntemiyle elde edilen pik akımlarının biriktirme potansiyeli ile değişimi (pH:2,0, $C_{MLK}=1\mu M$), **A)** KPE **B)** GMKPE.

KPE elektrot yüzeyinde AdsKDV yöntemiyle, biriktirme potansiyeli değerleri 0,10 V ile 0,20 V aralığında değiştirildiğinde pik akımının belirgin bir şekilde arttığı, 0,20 V'dan sonra ise düşüşler gösterdiği görülmektedir. Buna göre KPE elektrot yüzeyinde AdsKDV yönteminde en uygun biriktirme potansiyeli 0,20 V olarak belirlenmiştir (Şekil 4.15 A).

GMKPE elektrot yüzeyinde AdsKDV yöntemiyle, biriktirme potansiyeli değerleri 0,0 ile 0,30 V aralığında değiştirildiğinde MLK'nın pik akımının düşüş gösterdiği 0,30 V ile 0,40 V aralığında pik akımının bir miktar arttığı, 0,40 V–1,0 V aralığında sürekli düşüş gösterdiği görülmektedir. Buna göre GMKPE elektrot yüzeyinde AdsKDV yönteminde en uygun biriktirme potansiyeli 0,0 V olarak belirlenmiştir (Şekil 4.15 B).



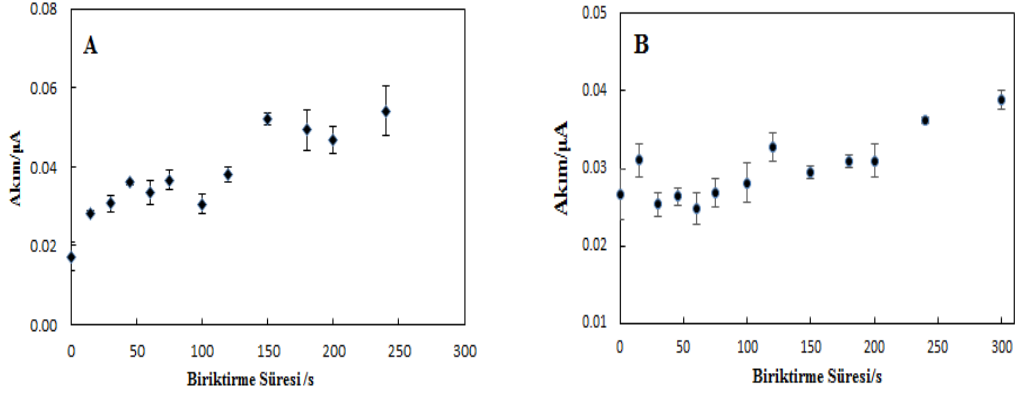
Şekil 4.15 AdsKDV yöntemiyle elde edilen pik akımlarının biriktirme potansiyeli ile değişimi (pH:2,0, $C_{MLK}=1\mu M$), **A**) KPE **B**) GMKPE

4.3.2 Biriktirme süresinin optimizasyonu

1×10^{-6} M MLK ile optimum biriktirme potansiyelinde 0 ve 300 saniye arasında biriktirme yapılarak AdsDPV’de ve AdsKDV’de üçer ölçüm alındı. t(zaman)’ye karşı i_p grafiği çizildi. Böylece, optimum biriktirme süreleri belirlendi (Şekil 4.16 A,B).

Şekil 4.16 A incelendiğinde, MLK’nın pik akımının 50 s kadar artış gösterdiği 50 ile 75 s arasında sabitlediği doygunluğa ulaştığı gözlemlenmiştir. Daha yüksek biriktirme sürelerinde ise düzensizlik gözlenmiştir. Buna göre KPE elektrot yüzeyinde AdsDPV yönteminde en uygun biriktirme süresi 75 s olarak belirlenmiştir.

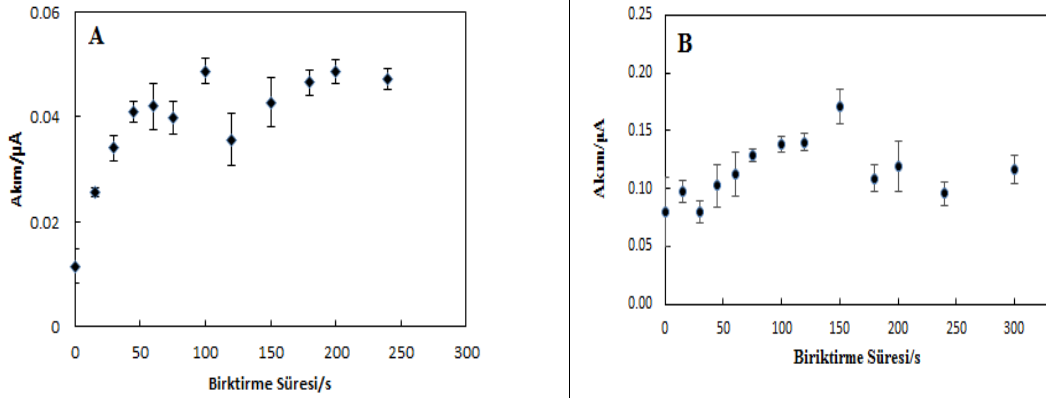
Modifiye elektrot yüzeyinde ise, biriktirme süresi 100 s’ye kadar artış, 120 s de maksimum pik akımı gösterirken daha yüksek biriktirme sürelerinde azalma gözlenmiştir. Buna göre GMKPE elektrot yüzeyinde AdsDPV yönteminde en uygun biriktirme süresi 120 s olarak belirlenmiştir (Şekil 4.16 B).



Şekil 4.16 AdsDPV yöntemiyle elde edilen pik akımlarının biriktirme süresi ile değişimi (pH:2,0, $C_{MLK}=1\mu M$), **A**) KPE **B**) GMKPE.

Şekil 4.17 A incelendiğinde, pik akımı 100 s'ye kadar yükselmekte 100 s den sonra ise düşmektedir. Buna göre KPE elektrot yüzeyinde AdsKDV yönteminde en uygun biriktirme süresi 100 s olarak belirlenmiştir.

Modifiye elektrot ile AdsKDV yöntemi için yapılan biriktirme süresi optimizasyonunda, 150 s de maksimum pik akımı gözlenmiştir. Daha sonraki biriktirme sürelerinde düşüş gözlenmiştir (Şekil 4.17 B). Buna göre GMKPE elektrot yüzeyinde AdsKDV yönteminde en uygun biriktirme süresi 150 s olarak belirlenmiştir.



Şekil 4.17 AdsKDV yöntemiyle elde edilen pik akımlarının biriktirme süresi ile değişimi (pH:2,0, $C_{MLK}=1\mu M$), **A**) KPE **B**) GMKPE.

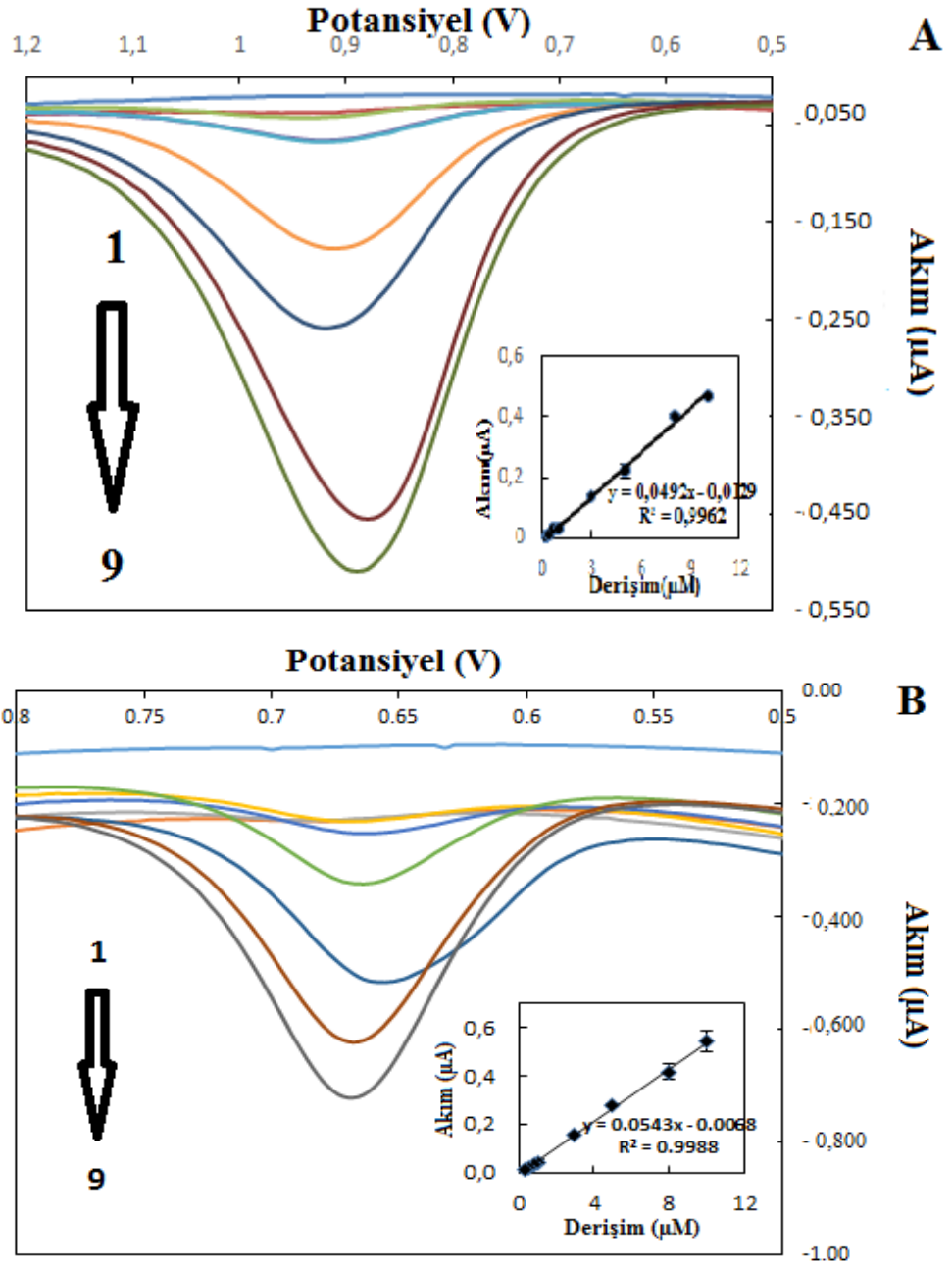
MLK'nın analizi için KPE ve GMKPE'de yapılan optimizasyon çalışmalarından sonra belirlenen pH, biriktirme potansiyeli ve biriktirme süresi değerleri çizelge 4.4'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.4 KPE ve GMKPE'de AdsDPV ve AdsKDV'de pH, biriktirme potansiyeli ve biriktirme süresi optimizasyon değerleri

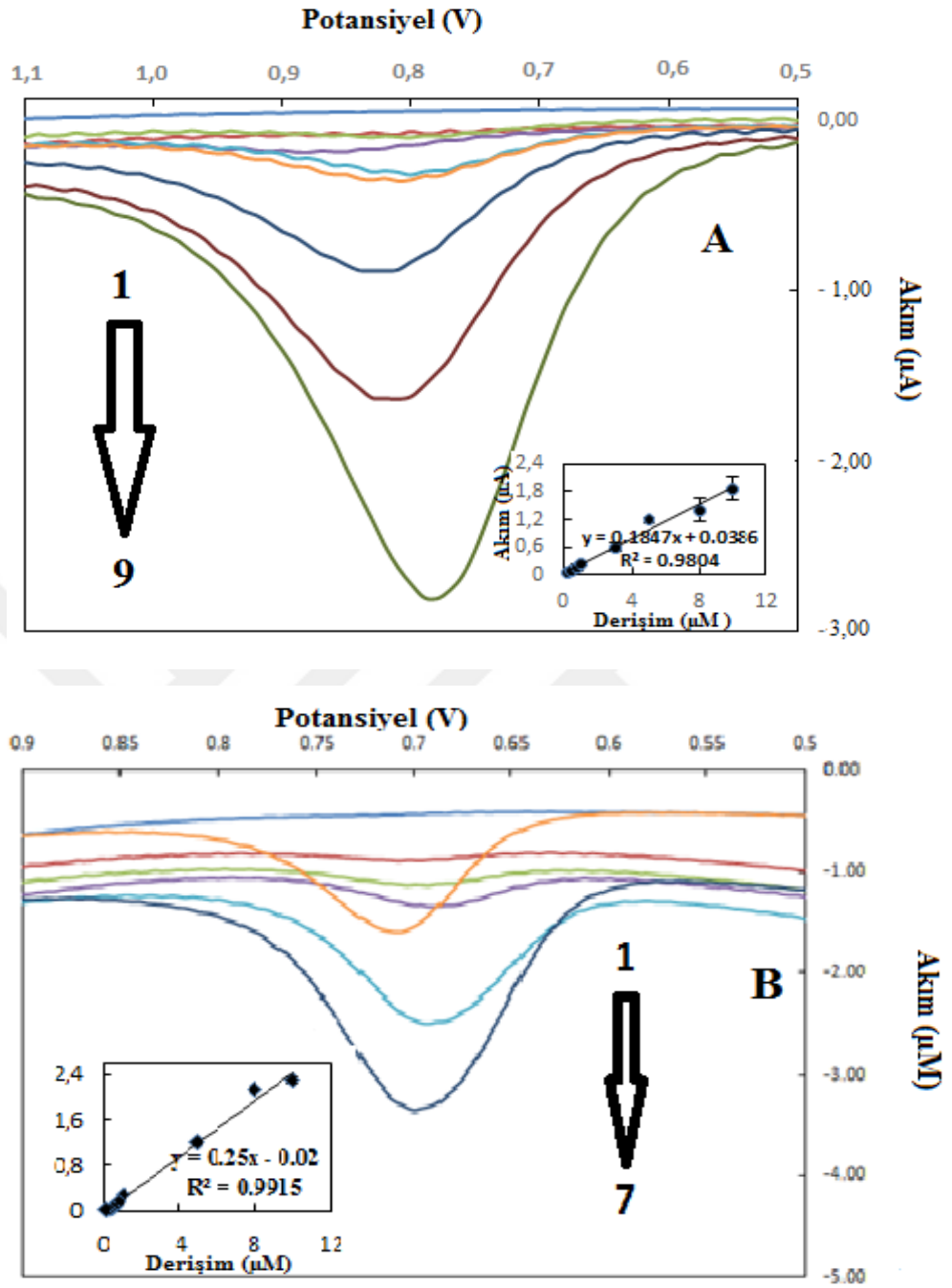
Elektrot	Yöntem	pH	Biriktirme potansiyeli (V)	Biriktirme süresi (s)
KPE	AdsDPV	2,0	0,1	75
	AdsKDV	2,0	0,2	100
GMKPE	AdsDPV	2,0	0,0	120
	AdsKDV	2,0	0,0	150

4.3.3 Kalibrasyon grafikleri

Yapılan optimizasyon çalışmalarından sonra, belirlenen optimum şartlarda KPE ve GMKPE kullanılarak AdsDPV ve AdsKDV yöntemleri ile, artan MLK derişimlerine karşı ölçülen akım verileri kullanılarak kalibrasyon grafikleri oluşturuldu. (Şekil 4.18, 4.19) Derişime karşı akım grafiği çizildi. Elde edilen kalibrasyon grafikleri yardımıyla yöntemlerin alt tayin (LOD), kantitatif tayin (LOQ) ve doğrusal çalışma aralıkları belirlendi. İlgili veriler Çizelge 4.5'de verilmiştir.



Şekil 4.18 AdsDPV’de elde edilen artan derişimlere karşı kaydedilen voltamogramlar ve kalibrasyon grafikleri 1) BR 2) 0,3 µM 3) 0,5 µM 4) 0,8 µM 5) 1,0 µM 6) 3,0 µM 7) 5,0 µM 8) 8,0 µM 9) 10,0 µM **iç grafik:** Kalibrasyon Grafikleri **A)** KPE **B)** GMKPE



Şekil 4.19 AdskDV’de elde edilen artan derişimlere karşı kaydedilen voltamogramlar ve kalibrasyon grafikleri 1) BR 2) 0,3 µM 3) 0,5 µM 4) 0,8 µM 5) 1,0 µM 6) 3,0 µM 7) 5,0 µM 8) 8,0 µM 9) 10,0 µM **iç grafik:** Kalibrasyon Grafikleri **A) KPE B) GMKPE**

Kalibrasyon çalışmaları neticesinde, LOD ve LOQ değerleri ve doğrusal çalışma aralıkları hem AdskDV hem de AdsDPV yöntemlerinde her iki elektrot için de Eşitlik 3.1 ve 3.2 kullanılarak hesaplanmıştır. Elde edilen veriler ise Çizelge 4.5’de

sunulmuştur. Bu değerler incelendiğinde, her iki yöntem içinde GMKPE elektrodun duyarlılığı KPE elektroda göre daha yüksektir. Aynı zamanda AdsKDV yönteminin AdsDPV yöntemine göre daha duyarlı olduğu görülmektedir (Şekil 4.18-19). AdsKDV yöntemi ile GMKPE yüzeyinde geliştirilmiş olan yöntemin alt tayin sınırının KPE yüzeyinde geliştirilmiş olan yöntemle göre yaklaşık olarak 10 kat daha düşük olduğu görülmektedir. Burada elde edilmiş olan alt tayin sınırı değerleri literatürde yer alan ve MLK için yapılmış olan diğer voltametrik çalışmalarla Çizelge 4.6 'da karşılaştırılmıştır. Çizelgede katodik voltametrik yöntemlerin LOD değerlerinin, anodik olanlardan daha üstün olduğunu görülmektedir. Ancak, geliştirilen yeni anodik yöntem, diğer anodik yöntemlerle karşılaştırıldığında, elde edilen LOD değerinin en düşük değerler arasında olduğu ve elde edilen doğrusal çalışma aralığının ise diğer yöntemlere kıyasla oldukça geniş olduğu göze çarpmaktadır.

Çizelge 4.5 KPE ve GMKPE elektrot yüzeylerinde AdsDPV ve AdsKDV yöntemleri için hesaplanan Eğim, Kesim Noktası, LOD, LOQ değerleri ve çalışma aralıkları

Elektrot	KPE		GMKPE	
	AdsDPV	AdsKDV	AdsDPV	AdsKDV
Kalibrasyon eğrisinin eğimi, $\mu\text{A}/\mu\text{M}$	0,0492	0,1847	0,0543	0,250
Kalibrasyon eğrisinin kesim noktası, μA	0,0129	0,0386	0,0068	0,020
LOD, μM	0,01658	0,02507	0,01799	0,00263
LOQ, μM	0,05527	0,08355	0,05995	0,00877
Çalışma aralığı, μM	0,05527-10,0	0,08355-10,0	0,05995-10,0	0,00877-10,0

Çizelge 4.6 MLK tayini için farklı elektrokimyasal sensörlerin performanslarının karşılaştırılması

Teknik	Elektrot	Çalışma aralığı ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	LOD ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	Örnek	Referans
AdsKDV	GMKPE/KPE	0.0088-10.0	0.0026	EXEN Fort Tablet	Bu Çalışma
KD-CASV	HMDE	0.0002-0.05	0.00002	İnsan Plazması	Radi (2001)
LSV	CPE	0.500-50.0	0.160	Tablet	Radi (2001)
DPP	SMDE	1.080-42.6	0.057	İnsan Plazması ve Tablet	Altınöz (2002)
DPV	HMDE	0.010-5.0	0.0029	Tablet	Beltagi (2002)
AdsSV	Cysteic acid/GCE	0.043-8.5	0.0015	Tablet ve serum	Wang (2006)
AdsLSV	Activited-GCE	0.020-10.0	0.007	İnsan İdrarı ve Plazma	Farhadi (2007)
CSV	NIP@MWCNT- CP	0.00012-0.0081	0.000092	İnsan Plazması	Saman Azodi- Deilami (2015)
	MIP@MWCNT- CP	0.0081-0.214	0.00031		

GMKPE/KPE: grafen modifiye karbon pasta elektrot, HMDE: asılı damlayan civa elektrot, SMDE: Static civa damla elektrot, KD-CASV: kare-dalga katodik adsorptif sıyırma voltametri, DPP: Diferansiyel puls polarografisi DPV: Diferansiyel puls voltametri, cysteic acid/GCE: sisteik asit modifiye cmsı karbon elektrot, AdsSV: Adsorptif sıyırma voltametri, AdsLSV: Adsorptif sıyırma lineer süpürme voltametri,, NIP@MCNT-CP: moleküler olarak basılmış polimer ve çok duvarlı karbon nanotüpler modifiye edilmiş karbon pasta elektrotu,, NIP@MCNT-CP: moleküler olarak baskısız polimer ve çok duvarlı karbon nanotüpler modifiye karbon pasta elektrot, CSV: katodik sıyırma voltametri

4.3.4 Tekrarlanabilirlik

Geliştirilen GMKPE'nin gün içi tekrarlanabilirliğini tayin etmek amacıyla, başlangıç ölçümü de dahil olmak üzere 0. 1. 2. ve 3. Saatlerde, $1,0 \times 10^{-5}$ M MLK içeren çözeltisinin 5'er defa AdsKDV ölçümleri alınarak MLK için ortalama akım değerlerinin % bağıl standart sapma (%BSS) değerleri hesaplanmıştır.

GMKPE'nin, günler arası tekrarlanabilirliğini tayin etmek amacıyla, 1 defa hazırlanmış olan GMKPE buzdolabında $+4^{\circ}\text{C}$ 'de muhafaza edilerek, 1. 2. 4. ve 6. günlerde yine $1,0 \times 10^{-5}$ M MLK içeren çözeltinin AdsKDV voltamogramlarından okunan akım değerleri doğrultusunda % BSS değerleri hesaplanmıştır. Elde edilen veriler Çizelge 4.7 ve 4.8'de verilmiştir.

Çizelge 4.7 Gün içi tekrarlanabilirlik verileri

Zaman	0	1	2	3
Ortalama İp	0,3868	0,3561	0,3515	0,3440
Standart Sapma (SS)	0,0188			
%BSS	5,225			

Çizelge 4.8 Günler arası tekrarlanabilirlik verileri

Zaman	1.gün	2.gün	4.gün	6.gün
Ortalama İp	0,3595	0,3684	0,3289	0,3444
Standart Sapma (SS)	0,0174			
%BSS	4,962			

Çizelge 4.7 ve Çizelge 4.8'de yer alan değerler doğrultusunda, gün içi tekrarlanabilirlik için hesaplanan %BSS değeri 5,225, günler arası tekrarlanabilirlik için hesaplanan %BSS değeri ise 4,962 bulunmuştur. Elde edilen bu sonuçlar, GMKPE'nin gün içi ve günler arası tekrarlanabilirliğinin oldukça iyi olduğunu göstermiştir.

4.3.5 Elektrot ömrü

Geliştirilmiş olan GMKPE'nin elektrot ömrünü belirlemek amacıyla birer ay ara ile, AdsKDV yöntemiyle her defasında en az 5 farklı voltamogram alınarak ortalama akım değerleri hesaplanmıştır. Ölçüm aralarında elektrot, +4 °C'de buzdolabında muhafaza edilmiştir. 3 ay süreyle yapılmış olan ölçümlerden elde edilen ortalama akım değerleri Çizelge 4.9'da verilmiştir. Bu çizelgeye göre, GMKPE yüzeyinde ilk gün elde edilen akım değeri, 1. Ay sonunda %85,0; 2. Ay sonunda %82,60 ve 3. ay sonunda %79,98 oranında korunmuştur. Bu sonuçlar, GMKPE'nin uygun şartlarda muhafaza edilmek sureti ile 3 ay sonunda bile kullanılabilir olduğunu göstermektedir.

Çizelge 4.9 Elektrot ömrüne ilişkin hesaplanan ortalama akım değerleri

	İlk ölçüm	1.ay	2.ay	3.ay
Ort. Akım μM	0.3207	0.2726	0.2649	0.2565

4.3.6 Girişim etkisi

Yapılan bu tez çalışmasında, MLK tayini için geliştirilen voltametrik yöntemlere, biyolojik ortamlarda bulunması muhtemel olan bazı maddelerin girişim etkisi araştırılmıştır. Bu doğrultuda MLK'nın belli bir derişimde bulunduğu ortama girişim yapabilecek maddelerin derişimi MLK'nın derişiminden 100 kat fazla olacak şekilde ilave edilmiş ve AdsKDV ile elde edilen pik akımları eşitlik 4.1 yardımıyla hesaplanmıştır.

$$\Delta i_p = \frac{i_{\text{MLK}} - i_{\text{MLK}}(\text{girişim yapan tür varken})}{i_{\text{MLK}}} \times 100 \quad (4.1)$$

Çizelge 4.10'da hesaplanan sonuçlara göre glukoz, L-Glutamik asit Oksalik asit ve NaCl 'de % Δi_p değerlerinin % 2,0 ile % 4,99 arasında değiştiği görülmüş olup bu

maddelerin MLK'nın tayininde girişim yapmadığı, diğer maddelerin ise özellikle ürik asitin % Δi_p değerinin çok yüksek olması MLK'nın tayininde yüksek oranda girişim etkisinin olduğunu göstermektedir.

Çizelge 4.10 MLK'nın AdsKDV ile tayinine girişim yapabilecek olan bazı türlerin etkisi

Girişim Etkisi İncelenen Madde	% Δi_p
Askorbik asit	26.1665
Glukoz	2.2195
L-Glutamik asit	-2.9209
L-sistein	16.9232
Oksalik asit	4.9816
Sitrik asit	54.2718
Ürik asit	-1476.8530
Ca(NO ₃) ₂	16.4391
NaCl	-2.7282
KCl	11.6629
Dopamin	-111.3738
Kurşun Nitrat	25.8278

4.3.7 Geliştirilen voltametrik yöntemlerin farmasötik preparatlara uygulanması

MLK için geliştirilen AdsDPV ve AdsKDV yöntemlerinin ticari farmasötik preparatlara uygulanmasında, 1 tabletinde 15 mg meloksikam olan EXEN Fort tablet kullanılmıştır. Doğrudan kalibrasyon yöntemiyle oluşturulan kalibrasyon grafiklerinin doğru denklemleri yardımıyla % Geri Kazanım değerleri hesaplanmış ve Çizelge 4.11'da verilmiştir.

Çizelge 4.11 Ticari Exen-Fort tabletteki MLK'nın GMKPE'de AdsDPV ve AdsKDV ile yapılan ölçümlere istinaden hesaplanan % geri kazanım sonuçları

Eklenen Derişim (μM)	AdsDPV	%BSS	Eklenen Derişim (μM)	AdsKDV	%BSS
0,5	103,60 \pm 1,42	1,38	0,5	96,78 \pm 4,86	5,02
1,0	96,24 \pm 2,61	2,72	1,0	100,20 \pm 4,78	4,77
3,0	95,37 \pm 1,42	1,49	5,0	96,70 \pm 3,86	3,99
<i>*td</i>	1,78				
<i>**F</i>	0,08				

*SD=3 için %95 GS'de $t_k=3,18$; ** $F_k=19,16$.

Çizelge 4.11 incelendiğinde, her iki yöntemle gerçekleştirilmiş olan geri kazanım çalışmaları neticesinde elde edilen % geri kazanım değerleri %103,60 ile %95,37 arasında değişmektedir. Bu durum ise, geliştirilen yöntemler ve kullanılan modifiye elektrot ile MLK'nın farmasotik preparatlarda başarılı bir şekilde tayin edilebileceğini göstermektedir. Geliştirilen iki elektrokimyasal yöntemin doğrulukları ve kesinlikleri t ve F testi uygulanarak araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre, %95 güven seviyesinde her ki yöntem arasında anlamlı bir fark olmadığı sonucuna varılmıştır (Çizelge 4.11).

5. SONUÇ

Bu çalışmada Meloksikamın elektrokimyasal yükseltgenme davranışı farklı voltametrik yöntemler kullanılarak incelendi. Meloksikamın Voltametrik davranışları doğrultusunda tabletlerde analizi için yöntemler geliştirildi. Yaptığımız çalışmada bulunan sonuçlar aşağıda yer almaktadır.

1. MLK'nın grafen ile modifiye edilmiş karbon pasta elektrot yüzeyinde tayini için voltametrik yöntem geliştirildi. Bu amaçla, ilk olarak çıplak KPE ve grafen karbon pasta elektrot hazırlandı. Bu modifiye elektrotların karakterizasyonu, DV, EIS, SEM yöntemleriyle yapıldı. Performanslar karşılaştırıldığında ise en iyi sonuçlar GMKPE'de elde edildi.
2. Meloksikamın karbon pasta elektrotta BR tamponu ortamında DV voltamogramında enol ve amit fonksiyonel gruplarının yükseltgenmesine karşılık gelen 0,67 V civarında ve 1,070 V civarında iki farklı elektrokimyasal olarak yükseltgenme piki olduğu gözlemlendi.
3. Bu çalışmamızda MLK için en iyi pik şekli ve pik akımı değerleri GMKPE'de elde edildi ve söz konusu ilaç etken maddesi ile ilgili sıyırma yöntemleri geliştirildi. Sonuçlar üzerinde yapılan değerlendirmede modifiye elektrodun çalışılan ilaç etken maddesine karşı daha duyarlı olduğu tespit edildi.
4. MLK'nın tayin için geliştirilen AdsKDV yönteminin alt tayin sınırının literatürde yer alan çalışmalara oranla daha düşük olduğu tespit edildi. MLK için grafen ile modifiye edilen KPE elektrot ilk defa geliştirildi.
5. Bu çalışmanın elektrot materyali ve metodoloji bakımından literatüre katkı sağlayacağı, ayrıca bu çalışmanın ilaçların ve diğer eser miktarda maddelerin tayinleri için yapılan çalışmalara katkı sağlayacağı düşünüldü.
6. Bu çalışmada geliştirilen her iki yöntemin doğruluğunu belirlemek amacıyla, tabletlerde geri kazanım çalışmaları yapıldı. İlaç içerisinde yer alan katkı maddelerinin ölçümler üzerinde her hangi bir etkisinin olmadığı görüldü.
7. Tekrarlanabilirliğin günler arası ve gün içi %BSS değerlerinin %10 'un altında olduğu tespit edildi. Bu nedenle geliştirilen iki yöntemde kesinliğinin iyi olduğu görüldü.

8. Bu çalışmada geliştirilen voltametrik sıyırma yönteminin bazı üstünlüklerinden (duyarlı, hızlı, ekonomik olması, ayırma işlemi gibi zaman alıcı çalışmalara gerek duyulmaması ve eser miktarda numune ile çalışılabilmesi) dolayı literatürde yer alan kromatografik yöntemlere alternatif olabileceği sonucuna varıldı.



KAYNAKLAR

- Altınöz, S.; Nemutlu, E.; & Kır, S. Polarographic behaviour of meloxicam and its determination in tablet preparations and spiked plasma. *Il Farmaco*, 2002, 57(6), 463-468.
- Beitollahi, H., & Nekooei, S. (2016). Application of a modified CuO nanoparticles carbon paste electrode for simultaneous determination of isoperrenaline, acetaminophen and N-acetyl-L-cysteine. *Electroanalysis*, 28(3), 645-653.
- Bard, A.J. and Faulkner, L.R. 2001. *Electrochemical Methods: Fundamentals and Applications*. John Wiley and Sons. Inc. New York.
- British Pharmacopea, Volume:2, Stationery Office, London, 1273,2626 (2005)]
- Brett, C.M.A. and Brett, A.M.O. 1993. *Electrochemistry, Principles, Methods and Applications*. Oxford University Press: New York.
- By Beltagi A M; Ghoneim M M; Radi A, (2002), Electrochemical reduction of meloxicam at mercury electrode and its determination in tablets From *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* (2002), 27(5), 795-801.
- By Huang, He; Gao, Hongyan; Zeng, Yonghuai, (2000), Adsorptive voltammetric behavior of meloxicam, From *Yaoxue Xuebao* (2000), 35(9), 696-699.
- By Radi, A.; El Ries, M. A.; El-Anwar, F.; El-Sherif, Z. From *Analytical Letters* (2001), 34(5), 739-748. | Language: English, Database: CAPLUS cipients, resulted in acceptable deviation from the stated concn. (RSD = 2.2 %).
- By Radi, Abd-Elgawad; Ghoneim, Mohamed; Beltagi, Amr, Cathodic adsorptive stripping square-wave voltammetry of the anti-inflammatory drug meloxicam (2001), From *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* (2001), 49(10), 1257-1260.
- By Xi, Xia; Ming, Liang From *Fenxi Shiyanshi* (2012), Voltammetric determination of meloxicam at a graphene modified glassy carbon electrode (2012), 31(10), 92-95.
- By Xie, Yong-Ping; Chen, Jing-Hua; Wu, Qiong-Jie From *Guangpu Shiyanshi* (2006), Study on differential pulse voltammetric detection method of protein with meloxicam, (2006) 23(3), 590-593.
- By Wang, Cheng Yin; Wang, Zhi Xian; Guan, Jun; Hu, Xiao Ya, (2006), Voltammetric determination of meloxicam in pharmaceutical formulation and human serum at glassy carbon electrode modified by cysteic acid formed by electrochemical oxidation of L-cysteine From *Sensors* (2006), 6(9), 1139-1152.

- By Zawilla, Abdul-Azim Mohammad, El Kousy, El-Moghazy Aly, From Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis (2003), Determination of meloxicam in bulk and pharmaceutical formulations (2003), 32(6), 1135-1144.
- Ceren Erdem, Glukoz Tayini İçin Nikel Oksit Modifiye Karbon Pasta Elektrotların Hazırlanması Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi 2012 (Sayfa 25-26).
- Copeland, T.R. and Skogerboe, R.K 1974. Anodic stripping voltammetry. Anal. Chem. 46; 205
- Curry SL, Cogar SM, Cook JL (2005) Nonsteroidal antiinflammatory drugs: A review, Journal of the American Animal Hospital Association, 41:298-309.
- Emirhan Nemutlu (2002) Meloksikamın farmasötik preperatlardan UV spektrofotometresi ve kapiller elektroforez yöntemi ile analizi, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Analitik Kimya Programı, Yüksek Lisans Tezi, Ankara. (Sayfa 4)
- F.Hazal Göral Yüksek Lisans Tezi Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Eskişehir, Eylül 2007
- Harun Muslu, Ayşegül Gölcü, 2015, New metal based drug as a therapeutic agent: Spectral, electrochemical, DNA-binding, surface morphology and photoluminescence properties, Journal of Molecular Structure 1092 (2015) 22–33
- Izutsu, K. 2002. Electrochemistry in nonaqueous solutions. Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim.
- Khalil Farhadı and Ahmad Karimpour *Department of Chemistry, Faculty of Science, Urmia University; Urmia, Iran.*Received September 9, 2006; accepted January 17, 2007 Electrochemical Determination of Meloxicam in Pharmaceutical Preparation and Biological Fluids Using Oxidized Glassy Carbon Electrodes, Chem. Pharm. Bull. 55(4) 638—642 (2007)
- Langston C (2004) USP veterinary Pharmaceutical Information Monographs-Antiinflammatories. J.Vet.Pharm.Therap., 27:1-112.
- Mazloun-Ardakani, M., Beitollahi, H., Amini, M. K., Mirkhalaf, F., & Abdollahi-Alibeik, M. (2010). New strategy for simultaneous and selective voltammetric determination of norepinephrine, acetaminophen and folic acid using ZrO₂ nanoparticles-modified carbon paste electrode. Sensors and Actuators B: Chemical, 151(1), 243-249.
- Muharrem Duran, Disopiramidin Elektrokimyasal Davranışının İncelenmesi Ve Tayini İçin Anodik Adsorptif Sıyırma Yönteminin Geliştirilmesi Ankara Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi 2010 (Sayfa 10-11)

- Rosy, Saurabh K. Yadav, Bharati Agrawal, Munetaka Oyama, Rajendra N. Goyal,* Graphene modified Palladium sensor for electrochemical analysis of norepinephrine in pharmaceuticals and biological fluids *Electrochimica Acta* 125 (2014) 622–629.
- Safaei, M., Beitollahi, H., Shishehbor, M. R., & Tajik, S. (2019). Electrocatalytic determination of captopril using a carbon paste electrode modified with N-(ferrocenyl-methylidene) fluorene-2-amine and graphene/ZnO nanocomposite. *J. Serb. Chem. Soc.*, 84(2), 175-185.
- Saman Azodi-Deilami, Ebadullah Asadi, Majid Abdouss, Fardin Ahmadi, Alireza Hassani Najafabadi and Sina Farzaneh *Anal. Methods*, 2015, 7, 1280-1292
Determination of meloxicam in plasma samples using a highly selective and sensitive voltammetric sensor based on carbon paste electrodes modified by molecularly imprinted polymer nanoparticle–multiwall carbon nanotubes
- S. Cheemalapati, B. Devadas and S. CHEN, *Anal. Methods*, 2014, Novel poly-L-lysine /carboxyl-group enriched graphene oxide/modified electrode preparation, characterization and applications for the electrochemical determination of meloxicam in pharmaceutical tablets and blood serum
- Svancara, I., Vytras, K., Kalcher, K., Walcarious, A. and Wang, J. 2008. Carbon paste electrodes in facts, numbers, and notes: A review on the occasion of the 50-years jubilee of carbon paste in electrochemistry and electroanalysis. *Electroanalysis*, Vol. 21; pp. 7-28.
- Tahereh Hosseinzadeh Sanatkar, Hassan Hadadzadeh, Jim Simpson, Zahra Jannesari, 2013, The meloxicam complexes of Co(II) and Zn(II): Synthesis, crystal structures, photocleavage and in vitro DNA-binding, *Journal of Molecular Structure* 1049 (2013) 336–344
- Tunçel, T., Bergisadi, M., Akın, L., Otuk, G., Kuşcu, Ğ. 1996. In-Vitro and In-Vivo Studies on Micro Capsules and Tableted Micro Capsules Cephadrine, *Pharmazie*, 51, 168-171
- Ümit Karademir, Köpeklere Tepoksalin, Meloksikam ve Karprofenin Ağız Yolu İle Uygulanmasını Takiben Karşılaştırmalı Farmakokinetikleri Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji Ve Toksikoloji Anabilim Dalı Doktora Tezi (33-34)
- Velpandian T, Jaiswal J, Bhardwaj KR, Gupta, SK (2000) Development and validation of a new high performance liquid chromatographic estimation method of meloxicam in biological samples, *J. Chrom. B.*, 738, 431 T.C.

Wang, J. 2000. Analytical Electrochemistry. 2nd edition. John Wiley and Sons. Inc. New York.

Wang, C. Y.; Wang, Z. X.; Guan, J.; & Hu, X. Y. Voltammetric determination of meloxicam in pharmaceutical formulation and human serum at glassy carbon electrode modified by cysteic acid formed by electrochemical oxidation of L-cysteine. *Sensors*, 2006, 6(9), 1139-1152

Zare, H. R.; Rajabzadeh, N.; Nasirizadeh, N.; & Ardakani, M. M. Voltammetric studies of an oracet blue modified glassy carbon electrode and its application for the simultaneous determination of dopamine, ascorbic acid and uric acid. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 2006, 589(1), 60-69.

Zhou, W., Li, C., Sun, C., & Yang, X. (2016). Simultaneously determination of trace Cd²⁺ and Pb²⁺ based on l-cysteine/graphene modified glassy carbon electrode. *Food chemistry*, 192, 351-357.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Mehmet Emin EROĞLU
Doğum Yeri : Akçadağ/Malatya
Doğum Tarihi : 17.07.1980
Medeni Hali : Evli
Yabancı Dili : İngilizce

Eğitim Durumu

Lise : Akçadağ Sağlık Meslek Lisesi, Malatya (1994-1998)
Ön Lisans : Anadolu Üniversitesi, Açık Öğretim Fakültesi, Laborant ve Veteriner Sağlık (2007-2009)
Lisans : İnönü Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü (1998-2002)
Tezsiz Yüksek Lisans: İnönü Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Öğretmenliği (2002-2004)
Tezli Yüksek Lisans: Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı (Şubat 2013 – Ekim 2019)

Çalıştığı Kurum/Kuruluşlar

T. C. Sağlık Bakanlığı Malatya Devlet Hastanesi – Sağlık Memuru 2002-2010
T. C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü – Kimyager 2010-2011
T. C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu– Kimyager 2011-...

Yayınlar (SCI)

Eroğlu, M. E., Bayraktepe, D. E., Polat, K., Durmuş, Z. (2019). Electro-Oxidation Mechanism of Meloxicam and Electrochemical Sensing Platform Based on Graphene Nanoparticles for its Sensing Pharmaceutical Sample. Current Pharmaceutical Analysis, 14(4), 346-354