

**T.C.  
HİTİT ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KLOZAPİN'İN BİZMUT KAPLI CAMSI KARBON  
ELEKTROTTA İLAÇ DOZAJ FORMLARINDAN  
MİKTARININ BELİRLENMESİ**

**Özlem KURTOĞLU YİĞİT**

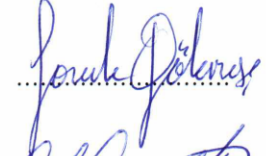
**YÜKSEK LİSANS TEZİ  
KİMYA ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN  
Doç. Dr. Ebru GÖKMEŞE**

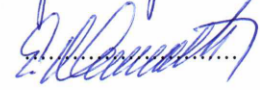
**OCAK 2018  
ÇORUM**

Özlem KURTOĞLU YİĞİT tarafından hazırlanan “Klozapin’in Bizmut Kaplı Camsı Karbon Elektrotta İlaç Dozaj Formlarından Miktarının Belirlenmesi” adlı tez çalışması 15/01/2018 tarihinde aşağıdaki jüri üyeleri tarafından oy birliği ile Hitit Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Analitik Kimya Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Faruk GÖKMEŞE (Jüri başkanı)



Doç. Dr. Emirhan NEMUTLU (Üye)



Doç. Dr. Ebru GÖKMEŞE (Üye)



Hitit Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu’nun  
...15/02/2018... tarih ve...2018/70... sayılı kararı ile Özlem KURTOĞLU  
YİĞİT’in Kimya Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans derecesi alması onanmıştır.



Doç. Dr. Cengiz BAYKASOĞLU  
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## TEZ BEYANI

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallara göre elde edilerek hazırlandığını, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan bütün ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını beyan ederim.



Özlem KURTOĞLU YİĞİT

# KLOZAPİN'İN BİZMUT KAPLI CAMSI KARBON ELEKTROTTA İLAÇ DOZAJ FORMLARINDAN MİKTARININ BELİRLENMESİ

Özlem KURTOĞLU YİĞİT

HİTİT ÜNİVERSİTESİ

Fen Bilimleri Enstitüsü

2018

## ÖZET

Bu çalışmada, Klozapin adlı etken maddenin, elektrokimyasal yükseltgenme özelliğinden faydalanarak modifiye camsı karbon elektrotta, ticari formundan miktarı belirlendi. Optimum şartları belirlemek için, farklı destek elektrolitlerde Diferansiyel Puls Voltametrisi (DPV) ve Dönüşümlü Voltametri (CV) ile yükseltgenme özelliği incelendi. Camsı karbon elektrot,  $\text{BiCl}_3$  çözeltisi ile modifiye edildi. Klozapin için modifiye camsı karbon elektrotta maksimum akımın gözlemlendiği  $\text{pH}=5,00$  asetat tamponu çözeltisi, destek elektrolit olarak seçildi. Klozapin'in pik akımına ve pik potansiyeline  $\text{pH}$ 'ın etkisi incelendi.

Alt tayin sınırı (LOQ), tespit sınırı (LOD) ve derişim aralığı gibi analitik parametreler belirlendikten sonra ilaç tabletlerindeki Klozapin miktarı belirlendi. Uygulanan voltametrik tekniğin, doğruluk ve kesinliğini kontrol etmek amacı ile ilaç tabletinden Klozapin'in geri kazanım çalışmaları yapıldı. Ayrıca Klozapin'in yükseltgenme mekanizması önerildi.

**Anahtar Kelimeler:** Klozapin, Voltametrik Yöntem, Diferansiyel Puls Voltametrisi (DPV), Dönüşümlü Voltametri (CV), Bizmut Kaplı Camsı Karbon Elektrot, Ticari İlaç Tabletleri

# QUANTITATIVE DETERMINATION OF CLOZAPINE IN BISMUTH COATING GLASSY CARBON ELECTRODE

Özlem KURTOĞLU YİĞİT

HITIT UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

2018

## ABSTRACT

In this study, active compounds named Clozapine was determined from commercial drug form based on electrochemical oxidation properties at modified glassy carbon electrode. In different supporting electrolyte, oxidation was examined by Differential Pulse Voltammetry (DPV) and Cyclic Voltammetry (CV) to determine the optimum conditions. Glassy carbon electrode was modified with  $\text{BiCl}_3$  solution. pH=5.00 acetate buffer solution in which maximum current was observed, at glassy carbon electrode for Clozapine, was selected as supporting electrolyte. The effects of pH on the peak current and peak potential for material was examined and the impact of scan rate on the peak current was investigated.

After analytical parameters, such as; limit of quantitation (LOQ), limit of detection (LOD) and range of concentration, had been determined, quantitative of Clozapine was determined from drug tablets. In order to check accuracy and precision of applied voltammetric method, recovery experiment of Clozapine was carried out from the drug tablet. Further more, oxidation mechanism of Clozapine was proposed.

**Keywords:** Clozapine, Voltammetric Method, Differential Pulse Voltammetry (DPV), Cyclic Voltammetry (CV), Bismuth Coating Glassy Carbon Electrode, Commercial Drug Tablet

## TEŞEKKÜR

Tez alıŐmalarım sűresince her konuda destekleriyle beni yűnlendiren deęerli DanıŐman Hocam Doç. Dr. Ebru GűKMEŐE'ye, yine elektrokimya alanındaki bilgi birikimi ve kıymetli tecrűbelerinden faydalandıęım Hocam Prof. Dr. Faruk GűKMEŐE'ye teŐekkűr ederim.

ÇalıŐmalarım boyunca bana yardımını esirgemeyip, bana gű veren deęerli eŐim, kızım, annem, babam, abim ve ablama teŐekkűr ederim.



## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR.....	4
2.1. Elektroanalitik Yöntemlere Genel Bakış.....	4
2.2. Voltametri.....	5
2.3. Voltametrinin Çalışma Prensibi.....	6
2.4. Voltametrik Hücrenin Temel Bileşenleri.....	7
2.4.1. Voltametrik kap.....	8
2.4.2. Destek elektrolit.....	9
2.4.3. Çalışma (indikatör) elektrodu.....	9
2.4.4. Referans elektrot.....	25
2.4.5. Yardımcı elektrot.....	26
2.5. Voltametri.....	27
2.5.1. Polarografi.....	28
2.5.2. Puls voltametrisi teknikleri.....	29
2.5.3. Dönüşümlü voltametri (CV).....	31
2.5.4. Sıyırma voltametrisi (SV).....	33
2.6. Voltametrik Validasyonda Kullanılan İstatistiksel Terimler.....	36
2.7. Klozapin'in Voltametrik Teknikler ile İlaçlardan Tayini.....	40
2.8. Camsı Karbonun Bizmut ile Modifiye Edilmesiyle İlgili Çalışmaları.....	41
3. MATERYAL.....	42
3.1. Materyal.....	43

3.1.1. Kullanılan kimyasal malzemeler.....	43
3.1.2. Kullanılan cihazlar .....	43
3.2.Yöntem.....	43
3.2.1. Deneyde kullanılan çözeltilerin hazırlanması .....	44
3.2.2. Camı karbon elektrodun modifiye edilmesi .....	45
4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA .....	50
4.1. Klozapin'in Bizmut Modifiye Elektrotta Yükseltgenmesi .....	50
4.2. Klozapin'in Bizmut Modifiye Elektrotta Çalışma Ortamının Belirlenmesi ...	50
4.3. Akım Türünün Belirlenmesi .....	52
4.4. Analitik Çalışma Aralığının Belirlenmesi.....	54
4.5. Klozapin'in Bizmut Modifiye Elektrotta İlaç Numunesinden Miktarının Belirlenmesi ve Geri Kazanımı .....	60
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	62
KAYNAKLAR.....	64
ÖZGEÇMİŞ .....	69



## ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Altın elektrodun farklı destek elektrolitlerdeki çalışma potansiyel sınırları .....	12
Çizelge 2.2. Platin elektrodun farklı destek elektrolitlerdeki çalışma potansiyel sınırları .....	13
Çizelge 2.3. Karbon pasta elektrodun farklı destek elektrolitlerdeki çalışma potansiyel sınırları .....	17
Çizelge 4.1. $2 \times 10^{-6}$ M Klozapin'in 0,2 M asetat tamponunda pik potansiyeli ve pik akımının pH ile değişimi .....	51
Çizelge 4. 2. $2 \times 10^{-6}$ M Klozapin'in 0,04 M Britton-Robinson (BR) tamponunda pik potansiyeli ve pik akımının pH ile değişimi .....	51
Çizelge 4.3. $2 \times 10^{-6}$ M Klozapin'in asetat tamponunda tarama hızı ile akım ve potansiyel değişimi.....	53
Çizelge 4.4. Bizmut modifiye elektrotta $1 \times 10^{-6}$ – $10 \times 10^{-6}$ M aralıkta elde edilen pik akımlarının derişimle değişimi.....	55
Çizelge 4.5. $1 \times 10^{-6}$ – $10 \times 10^{-6}$ M aralığında ve 0,2 M asetat tamponunda elde edilen çalışma grafiğine göre analitik tayin parametreleri.....	56
Çizelge 4.6. Bizmut modifiye elektrotta $1 \times 10^{-7}$ – $10 \times 10^{-7}$ M aralıkta elde edilen pik akımlarının derişimle değişimi.....	57
Çizelge 4.7. $1 \times 10^{-7}$ – $10 \times 10^{-7}$ M aralığında ve 0,2 M asetat tamponunda elde edilen çalışma grafiğine göre analitik tayin parametreleri.....	58
Çizelge 4.8. Bizmut modifiye elektrotta $1 \times 10^{-8}$ – $10 \times 10^{-8}$ M aralıkta elde edilen pik akımlarının derişimle değişimi.....	59
Çizelge 4.9. $1 \times 10^{-8}$ – $10 \times 10^{-8}$ M aralığında ve 0,2 M asetat tamponunda elde edilen çalışma grafiğine göre analitik tayin parametreleri.....	60
Çizelge 4.10. Leponex tabletlerinde belirlenen Klozapin miktarı ve Klozapin'in geri kazanımı .....	61

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. Klozapin'in Kimyasal Yapısı .....	3
Şekil 2.1. Üç elektrotlu doğrusal taramalı voltametrik sistem.....	7
Şekil 2.2. Kullanılan elektrotlar .....	7
Şekil 2.3. Voltametrik hücrenin temel bileşenlerinin sınıflandırılması .....	8
Şekil 2.4. Deney hücresi .....	8
Şekil 2.5. Voltametrik çalışma elektrotlarının genel sınıflandırılması .....	9
Şekil 2.6. Camsı karbon çalışma elektrodu.....	16
Şekil 2.7. Elektrot yüzeylerinin modifikasyonunda kullanılan teknikler .....	20
Şekil 2.8. Karbon elektrot yüzeyine kovalent bağlama .....	21
Şekil 2.9. Referans elektrot.....	26
Şekil 2.10. Yardımcı elektrot .....	26
Şekil 2.11. Voltametrik tekniklerin sınıflandırılması .....	27
Şekil 2.12. Voltametri ve polarografide gözlenen uyarma potansiyelleri ve bunlara ait voltamogramlar .....	28
Şekil 2.13. Polarografide akım potansiyel grafiği .....	29
Şekil 2.14. Dönüşümlü voltametrde potansiyelin zamanla değişimi.....	32
Şekil 2.15. Dönüşümlü voltametrde çizilen voltamogram .....	33
Şekil 2.16. Sıyırma tekniklerinde potansiyel-zaman görünümü ve akım-potansiyel eğimi.....	34
Şekil 3.1. Camsı karbon elektrot yüzeyinde 0,2 M BiCl <sub>3</sub> 'te amperometrik akım zaman grafiği.....	45
Şekil 3.2. 10 <sup>-3</sup> M Dopamin çözeltisine daldırılmış camsı karbon elektrot ( $v = 100$ mV/s).....	46
Şekil 3.3. 10 <sup>-3</sup> M Dopamin çözeltisine daldırılmış bizmut kaplı modifiye elektrot ( $v = 100$ mV/s) .....	46
Şekil 3.4. 10 <sup>-3</sup> M Dopamin çözeltisine daldırılmış a) camsı karbon elektrot b) bizmut kaplı modifiye elektrot için alınan dönüşümlü voltamogramların birlikte görünümü ( $v = 100$ mV/s).....	47
Şekil 3.5. 10 <sup>-3</sup> M Ferrosen çözeltisine daldırılmış camsı karbon elektrot için alınan dönüşümlü voltamogram ( $v = 100$ mV/s) .....	47

Şekil	Sayfa
Şekil 3.6. $10^{-3}$ M Ferrosen çözeltisine daldırılmış bizmut kaplı modifiye elektrot için alınan dönüşümlü voltamogram ( $v = 100$ mV/s).....	48
Şekil 3.7. $10^{-3}$ M Ferrosen çözeltisine daldırılmış a) bizmut kaplı modifiye elektrot b) camısı karbon elektrot için alınan dönüşümlü voltamogramların birlikte görünümü ( $v = 100$ mV/s).....	48
Şekil 4.1. $2 \times 10^{-6}$ M'da (a) camısı karbon elektrotta (b) modifiye elektrotta alınan voltamogramlar ( $v = 10$ mV/s).....	50
Şekil 4.2. $2 \times 10^{-6}$ M Klozapin için pik akımına farklı tamponlarda pH etkisi.....	51
Şekil 4.3. $2 \times 10^{-6}$ M Klozapin için pik potansiyeline pH etkisi.....	52
Şekil 4.4. $2 \times 10^{-6}$ M Klozapin'in 50-450 mV/s tarama hızı aralığındaki dönüşümlü voltametri ile alınan voltamogramları; a) 50, b) 100, c) 150, d) 200, e) 250, f) 300, g) 350, h) 400, ı) 450 .....	52
Şekil 4.5. $2 \times 10^{-6}$ M Klozapin için asetat tamponunda $I_p/C$ . $v^{1/2}$ (akım fonksiyonu) ile $v^{1/2}$ değişimi.....	53
Şekil 4.6. $2 \times 10^{-6}$ M Klozapin için asetat tamponunda log v-log ip değişimi.....	54
Şekil 4.7. Klozapin için Diferansiyel Puls Voltametri tekniği ile $1,0 \times 10^{-6}$ - $10,0 \times 10^{-6}$ M aralığında pik akımı-potansiyel değişimleri; a) $1,0 \times 10^{-6}$ , b) $2,0 \times 10^{-6}$ , c) $3,0 \times 10^{-6}$ , d) $4,0 \times 10^{-6}$ , e) $5,0 \times 10^{-6}$ , f) $6,0 \times 10^{-6}$ , g) $7,0 \times 10^{-6}$ , h) $8,0 \times 10^{-6}$ , ı) $9,0 \times 10^{-6}$ , j) $10,0 \times 10^{-6}$ M.....	54
Şekil 4.8. $1,0 \times 10^{-6}$ - $10,0 \times 10^{-6}$ M aralığında klozapin'in asetat tamponundaki (pH=5,00) pik akımı-derişim ( $i_p$ -C) grafiği.....	55
Şekil 4.9. Klozapin için Diferansiyel Puls Voltametri tekniği ile $1,0 \times 10^{-7}$ - $10,0 \times 10^{-7}$ M aralığında pik akımı-potansiyel değişimleri; a) $1,0 \times 10^{-7}$ , b) $2,0 \times 10^{-7}$ , c) $3,0 \times 10^{-7}$ , d) $4,0 \times 10^{-7}$ , e) $5,0 \times 10^{-7}$ , f) $6,0 \times 10^{-7}$ , g) $7,0 \times 10^{-7}$ , h) $8,0 \times 10^{-7}$ , ı) $9,0 \times 10^{-7}$ , j) $10,0 \times 10^{-7}$ M.....	56
Şekil 4.10. $1,0 \times 10^{-7}$ - $10,0 \times 10^{-7}$ M aralığında klozapin'in asetat tamponundaki (pH=5,00) pik akımı-derişim ( $i_p$ -C) grafiği.....	57
Şekil 4.11. Klozapin için Diferansiyel Puls Voltametri tekniği ile $1,0 \times 10^{-8}$ - $10,0 \times 10^{-8}$ M aralığında pik akımı- potansiyel değişimleri; a) $1,0 \times 10^{-8}$ , b) $2,0 \times 10^{-8}$ , c) $3,0 \times 10^{-8}$ , d) $4,0 \times 10^{-8}$ , e) $5,0 \times 10^{-8}$ , f) $6,0 \times 10^{-8}$ , g) $7,0 \times 10^{-8}$ , h) $8,0 \times 10^{-8}$ , ı) $9,0 \times 10^{-8}$ , j) $10,0 \times 10^{-8}$ M .....	58
Şekil 4.12. $1,0 \times 10^{-8}$ - $10,0 \times 10^{-8}$ M aralığında Klozapin'in asetat tamponundaki (pH=5,00) pik akımı-derişim ( $i_p$ -C) grafiği.....	59

## SİMGELER VE KISALTMALAR

### Simgeler

$E_{1/2}$	Yarı Dalga Potansiyeli
$E_a$	Ortalamanın Mutlak Hatası
$I_p$	Pik Akımı
$m$	Kalibrasyon Doğrusunun Eğimi
$N$	Voltametrik Hücrede Tekrarlanan Ölçüm Sayısı
$R$	Korelasyon Katsayısı
$s$	Numune Standart Sapması
$s^2$	Varyans
$w$	Yayılm
$\bar{x}$	Analiz Sonuçlarının Ortalaması
$x_i$	Analiz Sonuçları

### Kısaltmalar

AD-DPV	Adsorptif Diferansiyel Puls Voltametri
AdSV	Adsorptif Sıyırma Voltametri
ASV	Anodik Sıyırma Voltametri
BR	Britton-Robinson
CV	Dönüşümlü Voltametri
DC	Normal Polarografi

**Kısaltmalar**

DCE	Damlayan Cıva Elektrot
DPV	Diferansiyel Puls Voltametri
EDX	X Işını Spektroskopisi
EPS	Elektro Fizyolojik Çalışmalar
FT-IR	Fourier Dönüşüm Spektroskopisi
HPLC	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
KSV	Katodik Sıyırma Voltametri
LOD	Tespit Sınırı
LSV	Doğrusal Taramalı Voltametri
NPP	Taramalı Puls Voltametri
NPV	Normal Puls Voltametri
PSV	Potansiyometrik Sıyırma Voltametri
PV	Puls Voltametri
RSD	Bağlı Standart Sapma
SEM	Taramalı Elektron Mikroskopisi
SV	Sıyırma Voltametri
SWV	Kare Dalga Voltametri
TEM	İletim Elektron Mikroskopisi

## 1. GİRİŞ

Bu çalışmada bizmut kaplı modifiye elektrodun, Klozapin etken maddeli çözeltisinde voltametrik tekniklerle yükseltgenmesi incelenmiştir.

Dibenzodiazepin grubunda olan şiddetli antipsikotik etkili Klozapin, tipik antipsikotik olarak adlandırılmaktadır. Bunun nedeni, ender bir şekilde farmakolojik ve klinik durumlarıdır. Klozapin, geleneksel antipsikotiklerle mukayese edilince çoğu çalışma, Klozapin'in minimum geleneksel antipsikotikler kadar tesirli olduğunu hatta bazı durumlarda bu tesirinin arttığını göstermiştir.

Klozapin'in etkin antipsikotik etkisi olduğunu belirten yayınlar ilk kez 1960'ların ortasında Avusturya ve Alman klinisyenler tarafından yayımlanmıştır. O dönemde EPS (elektro fizyolojik çalışmalar) antipsikotik etki için zorunlu olduğuna inanıldığından ve Klozapin'in antipsikotik tesirine rağmen, bu tesiri göstermemesi bazı klinik araştırmaların Klozapin'in gerçek bir "nöroleptik" olup olmadığını sorgulamasına yol açmıştır. 1974'te Avrupada Klozapin'in ünü giderek artarken, Finlandiyada 8 hastanın Klozapin'e bağlı agranülositosis (beyaz kan hücrelerinin çarpıcı olarak düşmesi) nedeniyle ölmesi birçok ülkede Klozapin'in rutin kullanımını ortadan kaldırmışlardır. Klozapin'in kullanımı birkaç ülkede devam ederken 1980'li yıllarda bazı hastalarda (tedaviye dirençli ya da tedaviyi tolere edemeyen) kullanımı yayılmaya başlamıştır. Klozapin Amerikada ise, U.S. Food and Drug Adiministration tarafından 1990 yılında iyileşmeye dirençli şizofrenik hastalarda uygulanması amacıyla iyileştirilmiş ve klinik kullanımı yasallaştırılmıştır (Kaplan,1994).

Baldessarini ve ark. (1991) çalışmalarında, istekleri dışı hastaneye yatırılan ve akut semptom alevlenmesi gösteren kronik şizofrenilerin tedavisinde, Klozapin'i, klorpromazinle kıyaslamışlardır. Sonuçlar Klozapin'le iyileştirilmeye çalışılan hastalarda, psikotik semptomlarda belirgin olarak daha çok gerileme (% 60'a %25), daha çok klinik düzelme oranı (% 90-100'e %75), ve daha çok hastaneden taburcu olma olarak değerlendirilme oranı (% 70'e % 25) olarak ortaya çıkmıştır.

Kane ve ark. (1988), çok merkezli çalışmalarında, tedaviye cevap vermekte zorlanan hastaları, çalışma öncesi 3 değişik konvensiyonel antipsikotiğe yanıt vermemesi ve çalışma başındaki 6 haftalık haloperidol tedavisine cevap vermemesi olarak tanımlamışlardır. Bu araştırma sonucunda, semptomlarda ve global klinik oranlarda Klozapin'le 6 hafta tedavi görenlerde %30 iyileşme, klorpromazinle tedavi olanlarda ise % 4 iyileşme görülmüştür.

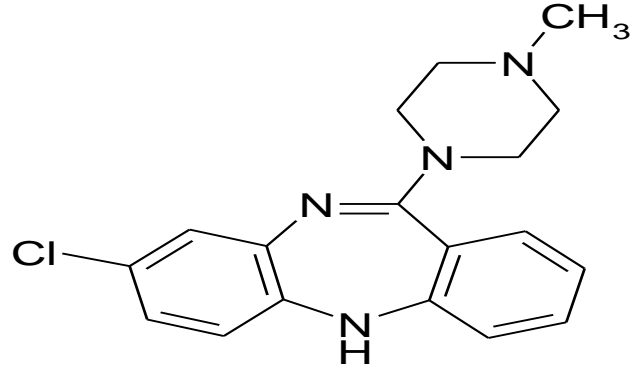
### *Endikasyonları*

Klozapin günümüzde; 1- Tedaviye dayanıklı şizofrenik hastalarda, 2- Tipik D2 reseptörü engelleyen nöroleptik ilaçların sebep olduğu, başedilemeyen elektro fizyolojik çalışmaları gelişen hastalarda, 3- Tardiv Diskinezi'li hastalarda kullanılmaktadır. Klozapin tedavisi konvensiyonel antipsikotiklerde olduğu gibi tardiv diskinezinin anormal davranışlarını durdurur, ayrıcalıklı olarak Klozapin davranış bozukluklarını tedavi edebilir. Kısmen tardivdistoni tedavisinde de etkindir (Lamberti ve ark., 1993; Lieberman ve ark., 1999).

Bunların dışında, kontrolsüz küçük çalışmalar ve sürmekte olan klinik araştırmalar Klozapin'in tek olarak veya diğer psikotropolarla birlikte alınımın şizofrenik bozuklukta, şizofreninin erken dönemlerinde (ilk veya ikinci epizod) ve parkinson hastalığının tedavisinde de uygulanmaktadır (Kaplan ve ark., 1994; McElroy ve ark., 1991).

Voltamtride kullanılan, modifiye edilmemiş elektrotlar analizleri sınırladığı için, bu elektrotlar modifiye edilerek geliştirilmekte ve böylece istenilen analizler başarılı olarak gerçekleştirilmektedir. Bu tez kapsamında yapılan çalışmanın ilk bölümünde, antidepresan etkili Klozapin'in, voltametrik yöntemle elektrokimyasal özelliklerinin incelenmesi ve ikinci bölümde ise, ilk bölümdeki bulgular esas alınarak geliştirilen voltametrik yöntemin, bu grup bileşiklerin ilaç dozaj şekillerine uygulanarak miktar tayinlerinin yapılması hedeflenmiştir.

### *Farmakokinetik*



**Şekil 1.1.** Klozapin'in kimyasal yapısı

Heterosiklik özellikte olan Klozapin, 8-kloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-5H-dibenzo-diazepindir. Klozapin sindirim sisteminden hızla emilir. Pik plazma düzeyinde 1 ile 4 saat içinde (yaklaşık 2 saat) ulaşır. Yarılanma ( $t_{1/2}$ ) ömrü 10 ile 16 saattir (yaklaşık 12 saat). 2x1 şeklinde günlük alımlarında kandaki denge durumuna 3 ile 4 günde erişilir (Ackenheil, 1989, 1999). İki major metaboliti olduğuna inanılan N-desmetil ve N-oksit metabolitleri, asıl maddeye nazaran minimal farmakolojik aktiviteye ve kısa yarılanma ömrüne sahiptir. Metabolitler daha fazla idrarla olmak üzere, hem idrarla hem de dışkıyla atılır (Baldessarini ve ark., 1991; Fitton ve ark., 1990).



## 2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

### 2.1. Elektroanalitik Yöntemlere Genel Bakış

Elektrokimya, elektrik ve kimya arasındaki etkileşim ile ilgilidir. Elektrokimyasal akım, potansiyel veya yük ile bunların kimyasal değişkenlerle ilişkisine bağlı elektriksel büyüklüklerin ölçümlerini kapsar. Çözücülerde homojen olarak ya da elektrot/çözücü ara yüzeyinde heterojen olarak oluşan yük ayrımı ve yük transferiyle ilgili olan olayları inceler. Elektrokimyanın geçmişi 200 yıl kadar önce Volta'nın elektrik pili keşfine dayanır ve son yıllarda hızlı ilerlemeler görülmüştür. Bilim ve teknolojinin yeni alanlarda ilerlemesinde önemli rol oynayan elektrokimya, enerji ve çevre problemlerinin çözümüne yeterince katkı sağlar (Bard ve Faulkner, 2001; Izutsu, 2002).

Kimyasal sistemlerle ilgili elektrokimyasal ölçümler çeşitli amaçlar için yapılır. Bunlar; bir reaksiyona ait termodinamik bilgi elde etmek, radikal iyon gibi kararsız bir ara ürün oluşturmak, bir çözeltideki çok az miktarda bulunan metal iyonlarını veya organik çeşitlerin analizini yapmaktır. Yeni birçok kuvvetli kaynağının tasarlanması veya birkaç ürünün elektrosentezi gibi konuları kapsayan araştırmalarda ilk hedef, sistemin elektrokimyasal özelliklerinin araştırılmasıdır (Bard ve Faulkner, 2001).

Bu yüzden, elektrot reaksiyonlarının temel ilkelerinin ve elektrot-çözelti ara yüzeyindeki elektriksel durumlarının anlaşılması için çok fazla elektrokimyasal yöntem geliştirilmiştir. Elektrokimyasal tepkimeler, yükseltgenme-indirgenme türü tepkimelerdir. Elektrokimyasal hücre, analiz edilecek maddeyi (analiti) içeren bir çözelti, bu maddenin kimyasal dönüşüme maruz kaldığı elektrotlar ve bu elektrotları birbirine bağlayan bir dış devreden meydana gelir (Skoog, 2004).

Elektrokimyasal tekniklerin diğer yöntemlere göre üstünlüğü;

Diğer tekniklerle analiz edilecek maddenin sadece toplam miktarı bulunabilirken;

elektroanalitik tekniklerle bir maddenin veya iyonun toplam miktarının yanında istenilen yükseltgenme basamağı da tayin edilir. Örneğin; analiz edilecek madde, krom 3, krom 6 da olduğu gibi farklı yükseltgenme basamağında ise toplam krom yanında bunların herbiri ayrı ayrı da analiz edilebilir. Bu analiz tekniğine türlendirme (spesiasyon) denir.

Elektroanalitik kimya alanında kullanılan cihazlar özellikle kromatografik ve spektroskopik cihazlara göre basit ve ekonomiktir. Örneğin fizyolojik amaçlarla kalsiyum, sodyum ve potasyum analiz edilirken, bunların vücuttaki aktiflikleri ölçülür. Bu durum derişiminin ölçülmesinden daha anlamlıdır. Elektroanalitik tekniklerde numune hazırlama işlemi çok kolaydır. Ekstraksiyon gibi zaman alıcı işlemlere gerek duyulmadan analiz yapılabilir. Az miktarda numune ile çalışılabilir. Yüksek doğruluk, kesinlik, hızlılık, duyarlılık, hassaslık ve seçiciliğe sahiptirler (Yılmaz, 2012).

## **2.2. Voltametri**

Voltametri, ince bir mikroelektroda uygulanan potansiyelin fonksiyonu olarak akımın ölçülmesine dayanan bir elektrokimyasal tekniktir. Polarografi, damlayan cıva elektroduyla gerçekleştirilen bir tür voltametridir (Skoog ve ark., 2004).

Tarihsel olarak voltametriyi, Çekoslovak kimyacı Jaroslav Heyrovsky ile 1920'lerin başında ve voltametrinin spesifik bir türü olan polarografi tekniğe dayanarak iyileştirmiştir. Bu buluş Jaroslav Heyrovsky'e, 1959 yılında Kimya Nobel Ödülünü kazandırmıştır. Voltametrinin mühim bir dalı olan polarografinin, diğer voltametrik tekniklerden avantajı çalışma elektrodu olarak bir damlayan cıva elektrodun (DCE) kullanılmasıdır (Skoog ve ark., 2000).

Voltametri (özellikle klasik polarografi) 1950'lerden önce, sulu çözeltilerdeki inorganik iyonların ve bazı organik çeşitlerin analizinde kullanılan en önemli tekniklerden biri polarografidir. 1960'lı yılların ortalarında klasik voltametrik tekniklerle yapılan çok fazla değişiklik, tekniğin hassaslığını ve seçiciliğini büyük

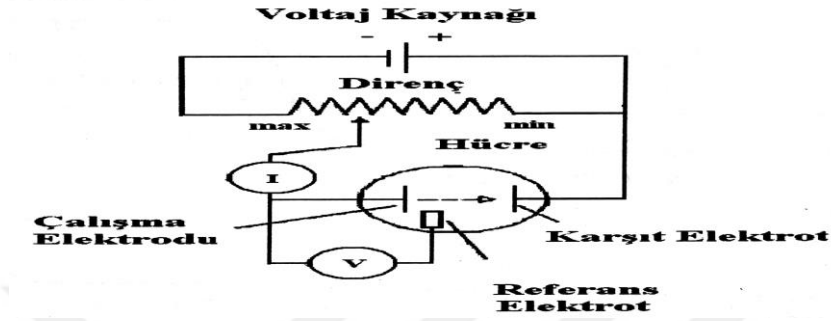
oranda arttırmış ve ayrıca tıp, eczacılık, biyokimya ve çevre çalışmalarında tekniğe geniş ve giderek artan bir uygulama alanı sağlanmıştır. Günümüzde ise; voltametrik ve polarografik teknikler, farmasötik, biyolojik (idrar, serum, vb) ve çevre örneklerinin analizlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Düşük derişimlerde farmasötik analizlerin uygulanabilmesi, örneklerin kolayca ve çok kısa bir sürede hazırlanabilmesi, analiz edebilme zamanının kısa olması mevcut bulunan katkı maddelerinin veya safsızlıkların analiz sonucunu etkilememesi, bu yöntemlerin ürün kalite kontrolünde kullanılabilmesi örneklendirilebilir. Tablet, kapsül, süspansiyon, şurup vb. ilaç formülasyonlarının kullanılan yardımcı maddelerin çoğu elektroaktiviteleri bulunmadığı için herhangi bir ayırma işlemine gerek olmadan analizleri yapılabilmektedir. Ayrıca bu tekniklerin diğer bir farkı da maliyetinin az olması ve ilaçların analizinde çok az miktarda numuneye gerek duyulmasıdır. Çevre örneklerinde ise (toprak, su, vb.) özellikle eser miktardaki toksik ağır metal ve bunların farklı yükseltgenme basamağındaki türlerin yalnız olarak kullanılması avantaj olarak görülmektedir (Yılmaz, 2012).

Ayrıca voltametri, anorganik, fiziko ve biyokimyacılar tarafından farklı ortamlarda oluşabilen yükseltgenme ve indirgenme işlemlerinin analiz edilmesi, yüzeylerdeki adsorpsiyon işlemlerinin araştırılması ve kimyasal olarak modifiye edilmiş elektrot yüzeylerindeki elektron transferi mekanizmalarının açığa çıkması gibi temel çalışmalar için oldukça yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Analitik amaçlarla, çeşitli voltametrik uygulamalar kullanılmaktadır (Skoog ve ark., 2004)

### **2.3. Voltametrinin Çalışma Prensibi**

Elektrokimyasal bir hücrede, polarize olabilen bir çalışma elektrodu ile karşılaştırma (referans) elektrodu arasına, değeri zaman geçtikçe değiştirilen potansiyel uygulanması sonucu oluşan akımın, üç elektrotlu hücrelerde çalışma elektrodu ile yardımcı (karşit) elektrot, iki elektrotlu hücrelerde de çalışma elektrodu ile karşılaştırma elektrodu arasından ölçülmesine bağlıdır (Yıldız ve Genç, 1993; Bond, 1980). Çalışma Elektodu: Üzerinde analitin yükseltgendiği veya indirgendiği elektrottur. Referans Elektrot: Potansiyel deney süresince aynı kalan bir referans

elektrottur. Karşıt elektrot: Bir civa havuzu yapısında olan ve elektriğin kaynaktan çözelti içine mikroelektroda transferini sağlayan elektrottur (Skoog ve ark., 2004).



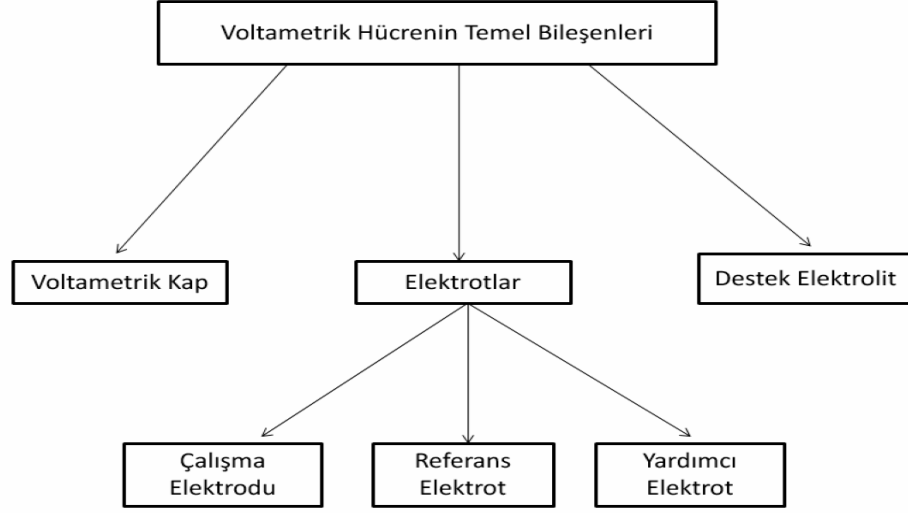
**Şekil 2.1.** Üç elektrotlu doğrusal taramalı voltametrik sistem (Gündüz, 2005; Kılıç 1998; Kılıç, 1999; Türe, 2009)

#### 2.4. Voltametrik Hücrenin Temel Bileşenleri

Voltametrik hücre; voltametrik kap, destek elektrolit, çalışma (indikatör) elektrodu, karşılaştırma (referans) elektrodu ve yardımcı elektrottan meydana gelir.



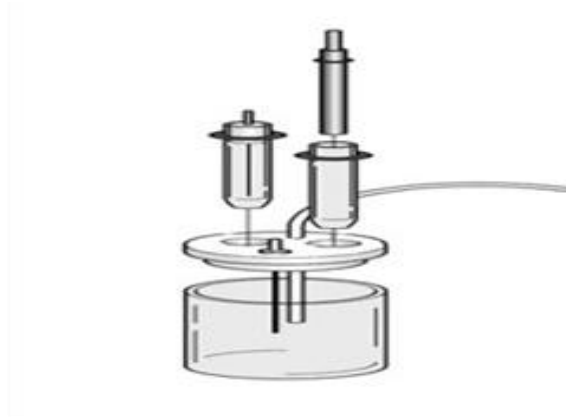
**Şekil 2.2.** Kullanılan elektrotlar (Can, 2013)



**Şekil 2.3.** Voltametrik hücrenin temel bileşenlerinin sınıflandırılması (Türe, 2009; Sağlıkoğlu, 2011; Yılmaz, 2008)

#### 2.4.1. Voltametrik kap

Voltametrik kap, analiz edilecek numuneye ve seçilen voltametrik tekniğe bağlı olarak çeşitli maddelerden (cam, teflon, polietilen) oluşturulabilir. Önemli olan numunede en az reaksiyona giren maddenin seçilmesidir. Kabin yapıldığı maddenin kirlenme ve adsorpsiyon yanılgılarının en az olacak şekilde seçilmesi gereklidir (Henden, 2001).



**Şekil 2.4.** Deney hücresi (Türe, 2009)

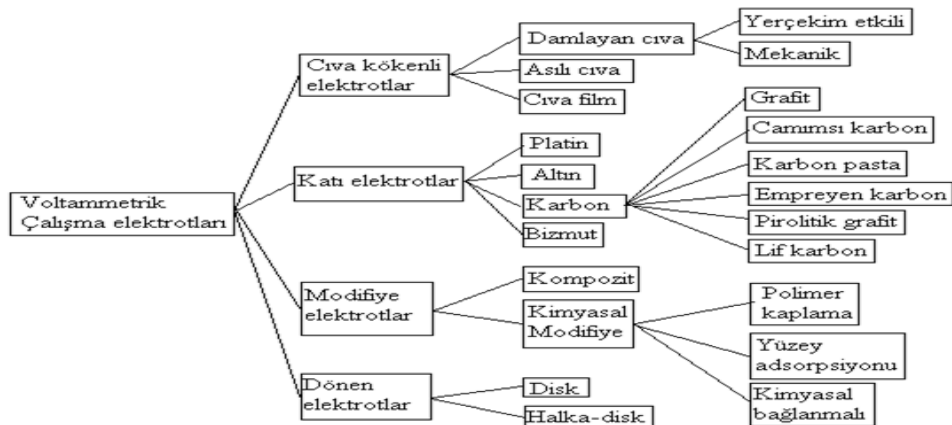
### 2.4.2. Destek elektrolit

Voltammetride destek elektrolit, analit çözeltisine çok miktarda ilave edilen bir tuzdur. Genellikle tuzlar analit tayininde kullanılan potansiyelde mikroelektrotta reaksiyona girmeyen alkali metal tuzlarıdır. Bu amaçla ortama KCl,  $KNO_3$  gibi bir inorganik tuz, bir mineral asidi veya baz eklenebilir. pH kontrolünün gerektiği koşullarda ise sitrik asit/sitrat veya asetik asit/asetat, fosfat, Britton-Robinson (BR) gibi tampon sistemleri destek elektrolit olarak uygulanabilir. Destek elektrolitin derişimi çoğunlukla 0,1 M civarındır. Bu seviye en az kirlilik ile yüksek iletkenlik arasındaki bir ara değerdir. Çalışmalardaki destek elektrolit derişim 0,01-1,0 M arasında değişir. Ohmik düşüşlerdeki değişmelerden kaçınmak için, destek elektrolit derişimi tümü numunelerde aynı olmalıdır. Destek elektrolit hazırlanmasında kullanılan reaktifler maksimum saflıkta olmalıdır (Skoog ve ark., 2000).

### 2.4.3. Çalışma (indikatör) elektrodu

Çalışma elektrodu, üzerinde analitin yükseltgendiği veya indirgendiği elektrottur (Skoog ve ark., 2000).

Sabit ya da döndürülerek kullanılan elektrotların her birinin potansiyel çalışma aralığı farklı olup, bu aralık elektrot türüne, çözücüye ve pH'a bağlıdır. Çalışma elektrotlarının şematik sınıflandırılması Şekil 2.5'te gösterilmektedir.



Şekil 2.5. Voltammetrik çalışma elektrotlarının genel sınıflandırılması (Türe, 2009, Sağlıkoğlu, 2011; Yılmaz, 2008)

### 2.4.3.1. Cıva kökenli elektrotlar

Üzerinde hidrojenin çıkış potansiyelinin çok büyük olması sonucunda oldukça geniş katodik çalışma potansiyel aralığına sahiptir. Ayrıca metallerle amalgam oluşturma durumundan dolayı metal iyonlarının metalik halde ön deriştirilmelerini sağlarlar. Bu sebeble cıva kökenli elektrotlarla voltametrde geniş alanda çalışılmaktadır. Cıva kökenli elektrotların dezavantajları ise, cıvanın kolayca yükseltgenmesinden dolayı anodik sınırın küçük olması ve cıva film elektrodu hariç, cıvanın insan sağlığına zararlı olmasıdır. Cıva kökenli elektrotlar; damlayan cıva elektrodu, asılı cıva damla elektrodu, durgun cıva damla elektrodu ve cıva film elektrodudur (Şahin, 2007).

#### Damlayan cıva elektrot (DCE)

İç çapı 0,03–0,08 mm olan ince cam kılcal borunun cıva deposuna bağlanmasıyla oluşturulur. Kılcal borudan cıva damlatılması yerçekimi etkisiyle veya mekanik yolla sağlanabilir. Her damlada yenilenen elektrot yüzeyine sahiptir. Özellikle ametallerin tayininde cıvanın çeşitli metallerle (bakır, kadmiyum, platin) amalgam yapmasından dolayı büyük kolaylık sağlanır. Küçük anodik çalışma aralığına sahip olması damlayan cıva elektrot için bir dezavantaj sayılabilir.

#### Asılı duran cıva damla elektrot

Damla bir vida düzeneğiyle kılcal borunun ucunda oluşturulur. İstenen büyüklükteki cıva damlası vidanın döndürülmesiyle elde edilir. Cıva damlasının büyüklüğü, kılcal boru ucundaki damlanın düşüp tartılmasıyla saptanır.

#### Cıva film (zar) elektrotlar

İnert bir destek (platin, altın, gümüş, grafit, camsı karbon) üzerine 1–100 µm düzeyine ince bir cıva film kaplanarak oluşturulur. Bu destekler bir tel ya da disk şeklinde durağan ya da dönen elektrot olarak kullanılabilirler.

#### Durgun cıva damla elektrot

Bu elektrot sisteminde, cıva kapilerin üst kısmında yaklaşık 25 cm yukarısında plastik astarlı bir hazne içinde bulunur. Sıkıştırılabilen bir yay ile poliüretan uçlu bir piston kapiler başlığına doğru itilerek cıva akışını engeller. Damla elektrot destek gövdesine bağdaştırılmış mekanik bir çekiçle düşürülünceye kadar tam bir damla oluşacak şekilde musluk 50, 100 veya 200 ms sonra kapatılır. Bu sistemin diğerlerine göre avantajı tam bir damlanın çok hızlı bir şekilde oluşması, yüzey alanı kararlı ve sabit hale gelinceye kadar akım ölçümlerinin engellenmesidir.

#### 2.4.3.2. Katı elektrotlar

Cıva kökenli elektrotların anodik çalışma alanı azdır. Daha pozitif potansiyelerde ortaya çıkan yükseltgenme olaylarının analiz edilmesi gerektiğinde elektrot çalışma alanının buna izin vermesi, başka bir deyişle elektrot malzemesinin anodik çözünmesinin daha pozitif potansiyelerde olması gerekir. Bu özelliğe sahip platin, altın gibi soy metaller ve karbon gibi materyaller elektrot oluşumunda kullanılır. Bu yolla elde edilen katı elektrotlar daha geniş anodik çalışma alanı sağlamakla birlikte; kimi problemlere de sebep olur. Deney devam ederken elektrot yüzeyine adsorblanmış veya birikmiş safsızlıklardan dolayı katı elektrotlar çok fazla düzensiz davranış gösterirler. Katı elektrotlarda, cıva elektrotta olduğu gibi elektrot yüzeyinin yenilenmesi durumu olmadığından tekrar edilebilir sonuçların alınabilmesi için katı elektrotların yüzeyinin her ölçümden önce kirliliklerinin giderilmesi gerekir. Ön işlem adı verilen bu işlemler her metal için kendine has olmaktadır (Wang ve ark., 1985; Fagan ve ark., 1985; Özkan ve ark., 1994).

Voltametrde kullanılan katı elektrotlar; altın elektrot, platin elektrot, bizmut elektrot ve karbon grubu (grafit, camısı karbon, karbono pasta, empreyen karbon, pirolitik grafit ve lif karbon) katı elektrotlar.

#### Altın elektrot

Altın belli bir derişime kadar oksijeni soğurmadığı için, bazı çalışmalarda platine göre daha çok tercih edilen bir elektrot malzemesidir. Ayrıca yüzeyi kimyasal



işlemlerden sonra kullanılmaktadır (Yağmur, 2005).

Altın elektrotlar özellikle cıva analizlerinde döner disk veya altın film elektrot biçiminde kullanılır. 1 M HClO<sub>4</sub> çözeltisi altına ilişkin anodik sınır +1,50 V'tur. Ancak pratikte bu sınır elektrot yüzeyinde oksit oluşumu nedeniyle +0,80 V olarak bulunmuştur. Klorür varlığında ise bu sınır daha negatif değerlere kayar (Henden ve ark., 2001).

**Çizelge 2.1.** Altın elektrodun farklı destek elektrolitlerdeki çalışma potansiyel sınırları (Tural ve ark., 2003)

Destek elektrolit	pH	Anodik sınır (+V)	Katodik sınır (-V)
0,1 M HClO <sub>4</sub>		1,05	0,37
0,1 M NaCl		0,60	1,10
0,1 M NaClO <sub>4</sub>			0,88
Asetat tamponu	4,00	1,27	-
Fosfat tamponu	7,00		1,19
0,05 M Borat tamponu	9,20		1,25

### Platin elektrot

Platin telden yapılan bu elektrot, en çok tercih edilen elektrotlardan biridir. Tel bir cam tübe monte edilmiştir. Eskiden inert olarak dikkate alınmaktadır ancak şimdiki zamanda, yüzeyinde gaz adsorplanması ve oksit oluşumu nedeniyle voltametik davranışları engelleyebileceği belirtilmektedir. Platin üzerindeki hidrojen aşırı gerilimi pratikte ihmal edilebilir. Platin elektrotlar, biyolojik numunelerin incelenmesi içinde uygundur. Yüksek hassaslığı ve iyi tekrarlanabilirliği sebebiyle dönen platin elektrot amperometrik titrasyonlarda kullanılabilir (Aycan, 1994). Voltametik tekniklerde mikroelektrot olarak ya da modifiye edilerek tercih edilir (Henden ve ark., 2001).

**Çizelge 2.2.** Platin elektrodun farklı destek elektrolitlerdeki çalışma potansiyel sınırları (Tural ve ark., 2003)

Destek elektrolit	pH	Anodik sınır (+V)	Katodik sınır (-V)
0,1 M HCl		1,10	0,30
0,1 M KCl		1,00	1,00
2 M H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>		1,25	-
Asetat tamponu	4,00	0,90	0,50
Fosfat tamponu	7,00	0,94	0,70
0,05 M Borat tamponu	9,2	-	0,80
NH <sub>3</sub> /NH <sub>4</sub> Cl	9,3	0,60	0,80
0,1 M NaOH		0,72	0,90

### Bizmut elektrot

Hidrojenin bizmut üzerinden çıkış potansiyelinin çok yüksek olması bizmutun, katodik bölgede kullanılma ihtimalini ortaya koymuştur. Asetik asit–asetat tamponunda, -0,2 ve -1,20 V potansiyel aralığına sahiptir (pH= 4,7). Uçucu ve zehirli olmaması, cıvaya göre avantajdır (Tural ve ark., 2003).

Bizmut film elektrotta camsı karbon elektrot gibi düşük akımda kullanılabilir fakat materyali biraz daha pahalıdır. Karbon pasta elektrotlar hızlı hazırlanır ve pahalı değildir (Economou ve ark., 2005).

Cıva elektrotların kullanımı sırasında, elle temas sağlığa zararlı olduğundan, kullanılmaları sırasında ve sonunda oluşan atıkları zehirlidir. Bu yüzden ağır metallerin tayini için cıva elektrotlara alternatif olarak bizmut kaplı elektrot geliştirilmiştir. Farklı çalışmalar sonucunda elektrokimyasal sensörlerde cıva içermeyen farklı materyallerle; bazıları (Cu, Ru, Co, Ni, Pb, Sb, Bi, Al) ve bazı kararlı olanlarla (Pt, Pd, Au, Ag) çalışılmak amaçlandığı için bizmut elektrot keşfedilmiştir. Bizmut film elektrotlar, geniş potansiyel aralığı ve çeşitli metallerle alayım yapabilme özelliğine sahiptir. Ek olarak bizmut film elektrot düşük toksik özelliğe sahip, çözülmüş oksijene kısmen duyarsız, kolay hazırlanılıp, güçlü sinyaller elde edilmesi bakımından daha avantajlıdır. Ayrıca bizmut film elektrotların akım pikleri keskin ve eğimlidir. Metallerin miktar tayini ve kimliklerin tespitine

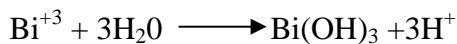
imkan verir. Hatasız yol alır, hızlı ve ekonomiktir. Fiziko-kimyasal davranışlara olanak sağlar. Aynı zamanda, aynı numunelerdeki birden çok elektro-aktif türlerin tayini için kullanılır. Bizmut film elektrotların çeşitli şekillerde voltametrik teknikler kullanılarak organik bileşiklerin ve metal iyonların tayinini izlemek için test edildiği literatürlerde geçmektedir. Üstelik metaller; biyolojik numunelerde (saç, idrar, kan), çevresel numunelerde (hava, çeşme-deniz-nehir-atık-saksı-toprak suyu), gıda maddelerinde (çay, lahana, kereviz, ıspanak, şarap, domates suyu) ve petrolde izlenebilmektedir (Baron ve ark., 2013).

Bizmut kaplama ile ilgili ortaya atılan yöntemler:

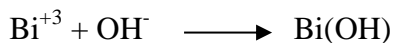
1. Elektrot transfer edilmeden önce, platin içeren bizmut film iyonları ile kaplanır. Bizmut film kaplama platin koşullarında oldukça değişkendir; asidik ortamda olması tavsiye edilir (yüksek pH'da kolayca hidrolize edilir). 5-200 mg/L Bi(III) birlikte, potansiyel aralığı -0,5-1,2 V ve toplam zaman 1-8 dak arasındadır. Günümüzde bizmut platin kaplama ile ilgili; bir platin ortamda 0,2 mol/L Bi(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 1 mol/L HCl ve 0,5 mol/L LiBr ve toplam -0,28 V statik çözelti kullanılması önerilmektedir (Economou ve ark., 2005).

2. Bi(III) iyonları, 400-1000 µg/L derişim aralığında numune çözeltileri içine doğrudan eklenir ve bizmut filmde elektrot yüzeyi boyunca birikme meydana gelir. Bu teknik deney işlemlerini kısaltır ve basitleştirir ve en uygundur fakat anodik sıyırma analizlerinde negatif polarizasyon oluşarak elektrot; metal iyonlarla zenginleştirmek için kullanılır.

Bi(III) iyonları nötr ve alkalın ortamında hidrolizi;

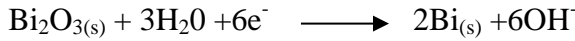


Bu, yüksek alkalın ortamında mümkündür. Bi(III) ile OH<sup>-</sup> iyonları ile hidrolizi;



Sulu ortamda çözüner ve elektrot yüzeyinde elektrokimyasal indirgemeye uğrayabilir. Tipik analizlerde kullanılabilir fakat daha karmaşıktır ve zaman alıcıdır (Economou ve ark., 2005).

3. Bizmut içeren  $\text{Bi}_2\text{O}_3$  ile birlikte bir elektrodun modifiye edilmesi merkezlidir. Yaklaşık -1,0 V potansiyelde  $\text{Bi}_2\text{O}_3$  indirgenir.



Bu tekniğin bizmut film formasyonları karbon pasta elektrotla sınırlandırılmıştır. Bu modifiye sensörler kolay hazırlanır (Economou ve ark., 2005).

4. Uygun bir maddenin; platin, altın, mumla birlikte grafit emreyene, grafit, karbon pasta, karbon fiber, camı karbon üzerine bizmut tabaka depozite edilir. Bunların sonucunda elektrotların hazırlanma aşamasıyla birlikte bizmutun aktif yüzeyi için; bir iletken materyallerle (yerinde ve doğal yerinin dışında), Bi(III) bileşiği elektrodepozitler, püskürtme, termal buharlaştırma ve karbon, bizmut oksit, bizmut ile güçlendirilmiş karışımlarla modifiye edilerek oluşturulmuştur. Bizmut film elektrotların hazırlanması için en iyi şekilde kullanılan tekniktir. Bizmut film elektrot, puls amperometri veya dönüşümlü potansiyel ve galvanostatik tekniğe karşı zaman zaman statik potansiyometri (yerinde ve doğal yerinin dışında) ile elektrokimyasal performans oluşmuştur (Baron ve ark., 2013).

### Karbon elektrotlar

Karbon, geniş bir anodik potansiyel aralığına, düşük elektriksel dirence, düşük artık akıma ve tekrarlanabilir yüzey yapısının mevcut olması gibi özellikleriyle alternatifli bir elektrot malzemesidir (Tural ve ark., 2003). Karbon elektrotlarla yapılan voltametri, hem yükseltgenme hem de indirgenme alanında geniş bir çalışma aralığına olanak vermektedir. Sulu ortamda -1,8 V ile 1,8 V potansiyel aralığında çalışılır (Tunçel ve ark., 1996). Karbon elektrotların elektrokimyasal çalışmalarda en çok karbon lif (fiber), camı karbon, karbon pasta ve karbon film gibi formları

kullanılır.



**Şekil 2.6.** Camsı karbon çalışma elektrodu (Türe, 2009)

### Grafit karbon elektrot

Grafit, elektrokimyasal uygulamalarda geniş bir kullanım alanına sahiptir. Doğal kökenli grafit elektrotların kül içeriği (%5-%20) kullanımını azaltır. Bu nedenle elektrokimyasal uygulamalarda bu grafiti saflaştırıp kullanmak yerine yapay grafitin kullanımı tercih edilir. Grafit, yumuşak ve gözenekli bir materyal olduğu için yüksek adsorbsiyon durumu vardır (Yılmaz, 2012).

### Camsı karbon elektrot (GCE)

Camsı karbon yapısının, esnek yerleşmiş ve düzensiz aromatik şerit moleküllerinden meydana geldiği saptanmıştır. Diğer katı elektrotlarda olduğu gibi camsı karbon elektrotlarda etkililiğini sağlamak ve tekrar edilebilir sonuçları elde edebilmek için farklı ön işlemler oluşturulmuştur. Bu işlemler; parlatma (Rusling, 1984; Thornton ve ark., 1985; Hu ve ark., 1985), kimyasal ve elektrokimyasal işlemler (Taylor ve Humpffay, 1973; Wang ve Hutchins, 1985), radyofrekans (Evans ve Kuwana, 1977), düşük basınç altında sıcaklık uygulaması (Stutts ve ark.,1983; Wightman ve ark., 1984), vakum-sıcaklık uygulaması (Fagan ve ark., 1985), lazer ışını ile uyarılma (Hershenhart ve ark.,1984) ve metal oksit filmlerinin elektrot yüzeyinde kaplanması (Cox ve ark., 1988) olarak ayrılmaktadır. Standart bir aktivasyon işlemi henüz belirlenememiştir. Çünkü aktivasyon işlemi kullanılan çözeltiliye ve analiz edilecek maddeye bağlı olarak değişmektedir (Shearer ve ark., 1972; Tjaden ve ark., 1976;

Özkan ve ark.,1998; Şentürk ve ark., 1998; Yılmaz ve Biryol, 1998; Özkan ve ark., 2000).

### Karbon pasta elektrot

Toz grafitin nujol gibi bir organik sıvı ile karıştırılması yoluyla hazırlanır. Pasta hazırlandıktan sonra bir tüp içine ağzına kadar doldurulur. Elektriksel bağlantı için platin veya bakır bir tel kullanılır. Karbon pasta elektrotların oldukça geniş bir potansiyel aralığı mevcuttur. Eğer karbon pasta üzerinde absorplanmış oksijen kalmışsa, bunun indirgenmesi sebebiyle önemli miktarda bir artık akım meydana gelir ve bu artık akım elektrolizle giderilir.

**Çizelge 2.3.** Karbon pasta elektrodun farklı destek elektrolitlerdeki çalışma potansiyel sınırları (Tural ve ark., 2003)

Destek elektrolit	pH	Anodik sınır(+V)	Katodik sınır(-V)
0,1 M HCl		1,02	0,90
0,1 M KCl		,10	1,10
0,1 M H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>		1,30	-
Asetat tamponu	4,70	1,27	-
NH <sub>3</sub> /NH <sub>4</sub> Cl			1,20
0,1 M NaClO <sub>4</sub>			1,10
0,1 M NaOH			1,40

### Empreyene Karbon Elektrotlar

Empreyene karbon elektrotlar grafitin, uygun reçineler ve parafınle karıştırılması, eritilip homojenleştirildikten sonra metalik iletken içeren bir tübe doldurulmasıyla hazır hale getirilir.

### Pirolitik grafit elektrot

Pirolitik grafit, karbonun başka bir doğal olmayan şeklidir. 1200 °C'den yüksek sıcaklıklarda, metan gibi bir hidrokarbon ihtiva eden maddelerin, ısıl bozundurulması sonucu oluşur. Pirolitik grafit elektrodun, asitli ortamda doygun kalomel elektroduna

karşı çalışma potansiyel aralığı +1,00 V ile -0,80 V'dur (Can, 2013).

### Lif karbon elektrotlar

Son yıllarda kullanılmaya başlayan bu elektrotlar mikro karbon elektrot olarak da bilinir. Çapları 5-10 µm düzeyinde olan lif şeklindeki karbon telciklerdir. Genelde kare dalga voltametrisinde kullanılırlar (Can, 2013).

### **2.4.3.3. Modifiye elektrotlar**

Çeşitli iletken substrat yüzeylerini kimyasal yoldan değiştirerek hazırlanmış yeni elektrot tipleri, elektrokimyadaki aktif araştırma alanlarından biridir. İlke olarak, böyle elektrotlar çeşitli işlevler için tasarlanabilir. Modifiye etme tekniği olarak, istenen fonksiyonel grupları içeren maddelerin elektrot yüzeyinde adsorplanması, böyle bileşiklerin yüzeye kovalent yoldan bağlanması, elektrot yüzeylerinin polimer filmleriyle veya başka maddelerin filmleriyle kaplanması yollarından biri olarak kullanılabilir (Skoog ve ark., 2000).

Voltametrik tekniklerde kullanılan elektrotların sınırlı olması sebebiyle, elektrotların kimyasal veya elektrokimyasal özellikleri değiştirilerek çalışma şartları geliştirilmiştir. Genel olarak ya elektrot yüzeyinde önderiştirme sağlayan kimyasal maddelerle işlem ya da elektrot yüzeyinin elektron aktarma yapısını değiştiren işlem (elektrokataliz) yapılarak hazırlanır.

Modifiye elektrotların önderiştirme işlemleri iki şekilde yapılır:

-Numune (analit) ve destek elektrolitin var olduğu ortamda, biriktirme yapıldıktan sonra yine mevcut ortamda voltametrik analiz yapılabilir.

-Numune (analit) ortamında, önderiştirme yapıldıktan sonra, elektrot saf su ile yıkanıp, farklı bir destek elektrolit ortamına transfer edilerek voltametrik analiz yapılabilir (Tural ve ark., 2003).

Modifiye elektrotların genel özellikleri:

-Modifikasyon terim olarak değişiklik demektir. Voltametri de kullanılan elektrotların sınırlı olması nedeniyle, elektrotlar kimyasal veya elektrokimyasal nitelikleri değiştirilerek çalışma koşullarının geliştirilmesi sonucu modifiye elektrotlar hazırlanır.

-Modifiye edilmemiş katı elektrotların yüzeyleri kararlı değildir ve zamanla farklılaşma gibi dezavantajları vardır. Camsı karbon elektrot yüzeyinde oluşması istenen reaksiyon, zaman ilerledikçe yüzeyde oluşan oksitlenme ve kirlenme sebebiyle engellenebilir veya farklı mekanizmaya göre devam edebilir. Bunu engellemek için katı elektrotların yüzeyleri modifiye edilir.

-Elektrot yüzeyinin kimyasal yapısının değiştirilmesiyle bu istenmeyen olaylar kontrol edilebilir. Elektroanalitik kimyacılar 1970'lerin ortalarına kadar karbon, altın, platin ve cıva gibi elektrotları kullanmışlardır. Kimyasal reaktiflerin elektrot yüzeyine bağlanmasıyla elektrot yüzeyinin bu reaktiflerin kimyasal özelliklerini göstermesi beklenmiştir. İstenen reaksiyonlar için uygun reaktiflerin seçimi ile tepkime hızının kontrolü ve seçimlilik gibi özellikler elde edilmiştir.

-Genellikle iletken bir substratın modifiye edilmesi işlemleriyle modifiye elektrotlar oluşturulur. Bu sayede modifiye edilmemiş substrattan ayrı özellikleri olan istenilen işlemlere göre elektrotlar elde edilir. Substrat yüzeyleri çok farklı şekillerde modifiye edilerek hazırlanır. Elektrotların hepsi başlangıcında elektronik olarak iletken malzemeler kullanılarak modifiye edilirler. Karbon, bir metal, bir yarı iletken, bir iletken polimer veya organometaller substrat malzeme olarak uygulanabilir.

-İyi bir substratın elektriksel iletkenliği düşük olmamalıdır. Korozyona ve etkileştiği çözüldüden gelen diğer etkilere karşı iyi bir dayanıklılık göstermelidir. Kararlılıklarının yüksek olmasından dolayı Pt, Au ve C elektrot materyali olarak sürekli kullanılırlar. Farklı ortamlarda elektrotlar için kararlılık oldukça önemlidir. Elektrotlar mekanik olarak da kararsız olmamalıdır. Kullanım süresi boyunca

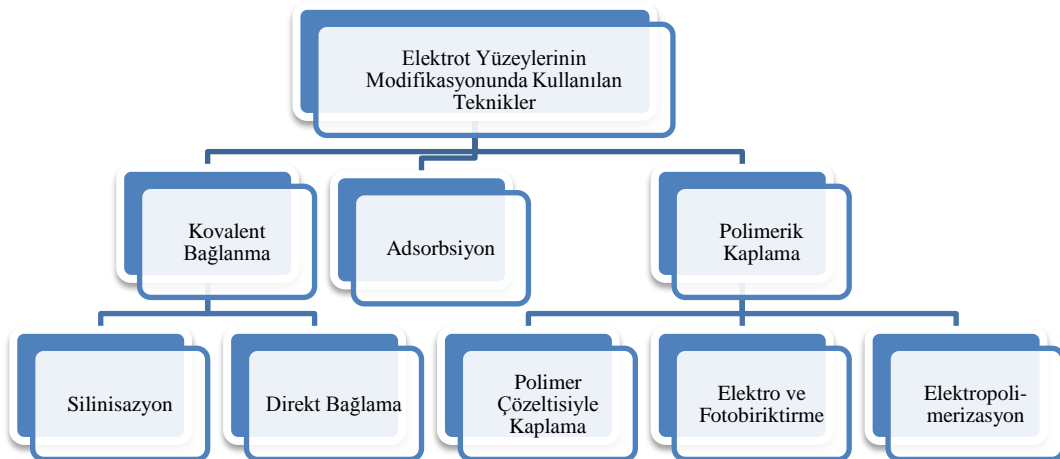


elektrot yüzeyinin değişmemesi mekanik ve kimyasal yönden kararlılığındandır. Bileşikler substrat yüzeyine kovalent bağlarla bağdaştırılacak ise, substrat bağlanma reaksiyonları için uygun olmalıdır. Modifiye elektrotlar genellikle iki grupta incelenir.

Kompozit elektrotlar: Modifiye edici kimyasal doğrudan iletken elektrot malzemesine katılıp karıştırılarak elektrot hazırlanabilir. Bu şekilde hazırlanan elektrotlara kompozit elektrot denir. Örneğin modifiye edici madde (adsorplayıcı, kompleks oluşturucu, katalizleyici) karbon tozu ve nujol ile birlikte pasta haline getirilerek kullanılır. Ayrıca karbonla birlikte sıkıştırılıp pellete dönüştürülerek de elektrot yapılabilir (Sarıkoç, 2009).

Kimyasal yöntemlerle modifiye edilen elektrotlar: Modifiye edici kimyasal madde, elektrot yüzeyine kimyasal bağla veya kimyasal adsorpsiyonla bağlanarak hazırlanabilir. Ayrıca modifiye edici uygun bir monomer elektrot yüzeyinde elektropolimerizasyona uğratarak ya da elektrot yüzeyinde doğrudan polimer film oluşturularak bu tür elektrotlar hazırlanabilir (Sarıkoç, 2009).

Elektrot yüzeylerinin modifikasyonunda uygulanan teknikler aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır.

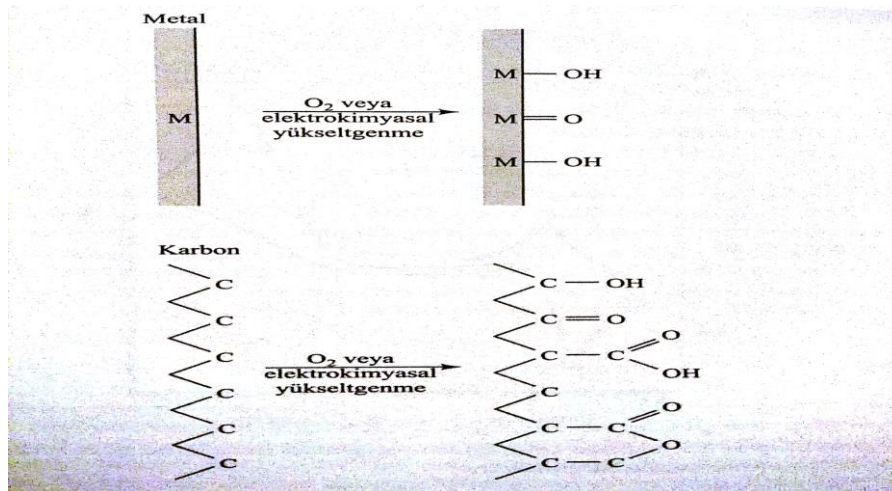


**Şekil 2.7.** Elektrot yüzeylerinin modifikasyonunda kullanılan teknikler (Yılmaz, 2012)

Kovalent bağlama: Kovalent bağlanma iki şekilde olur. Bunlar silinizasyon ve direkt bağlanmadır.

Silinizasyon yaygın kullanılan ilk yüzey modifikasyon tekniğidir. Bu teknik, trialkoksi veya triklorosilanlar ile reaksiyona girecek olan yüzey hidroksil veya oksit gruplarının oluşumunu içerir. Silinizasyon reaksiyonları için kullanılan elektrot materyallerinin aralığı çok geniştir. Camsı karbon, pirolitik karbon, platin, altın, metal oksitler ve yarı iletkenler kullanılabilir. Bu tekniğe bir alternatif yaklaşım elektrot yüzeyinde termal ön işlemler ile kaboksilik asit gruplarının oluşturulmasıdır. Böyle reaktif gruplar asit klorürlerine dönüşüm sonrası ya da direkt olarak modifiye elektrotların hazırlanması için yararlı sentetik geçiş yolları sunar (Yılmaz, 2012).

Direkt bağlanma ile farklı karbon elektrotlar ve platin elektrot bu teknik ile kaplanabilir. Örneğin, karbon elektrotların modifikasyonunda en çok tercih edilen teknik, bir diazonyum tuzunun aprotik bir çözücü ortamında indirgenmesiyle çözültide bir aril radikali meydana gelmesidir ve bu radikallerin karbon elektrot yüzeyine kovalent bağlarla bağlanmasıdır. Bu reaksiyonda diazonyum tuzu indirgendiğinde, aşağıdaki mekanizmadan görülebileceği gibi bir aril radikali ve azot molekülü oluşur. Oluşan bu aril radikali, camsı karbon elektrot yüzeyindeki grafik  $\pi$  elektronları ile etkileşerek elektrot yüzeyine kovalent bağlarla bağlar (Yılmaz, 2012).



**Şekil 2.8.** Karbon elektrot yüzeyine kovalent bağlama (Skoog ve ark., 2004)

Farklı diazonyum tuzları kullanılarak istenen özellikte elektrot yüzeyleri meydana gelebilir. Camsı karbon elektrot, yüzey modifikasyonuna çok elverişli olması nedeniyle bu sahada en çok tercih edilen elektrotlar arasındadır. Bunun yanında elde edilen bir modifiye elektrodun yüzeyine, çeşitli kimyasal reaksiyonlarla çok farklı maddelerde tutturulabilir. Böylece geniş bir elektrot modifikasyon çevresi elde edilir.

### Adsorpsiyon

Adsorpsiyon işlemi, birkaç bağlanma şekli ile gerçekleşir. Substratın durumu türler için hareket etmesi bakımından çözeltiye göre daha elverişli olduğu için çok fazla bileşen çoğunlukla çözültiden substratın yüzeyine absorbe olur. Örneğin, sülfür içeren türler; altın, cıva ve diğer metal yüzeylerine kuvvetlice tutunur. Çünkü güçlü metal sülfür etkileşimi vardır. Böylece bir cıva elektrot fazla miktarda sistin, sülfür ve protein bulunduran bir çözelti ile etkileşirse, cıva yüzeyinde bir tek tabaka oluşur. Yüzeye tutunan türlerin elektrokimyasal olarak yükseltgenme ve indirgenmesi izlenebilir. Bazı iyonların (örneğin; halojenler,  $SCN^-$ ,  $CN^-$ ) ve özellikle aromatik halkalar, çift bağlar ve uzun hidrokarbon zincirleri içeren pek çok organik bileşiğin sulu çözültülerinin metal veya karbon yüzeylerine güçlü adsorpsiyonu ehemmiyetlidir (Yılmaz, 2012).

### Polimerik kaplama

Polimer film ile kaplanmış elektrot yapımında önceden kimyasal yolla sentezlenen polimer ile kaplama yapılır veya doğrudan monomer elektrot yüzeyinde polimerleştirilir. Kimyasal yolla sentezlenen polimerler iki şekilde elektrot yüzeyine kaplanabilir (Yılmaz, 2012).

-Elektrot yüzeyinde elektrokimyasal çöktürme; bu yöntemde polimer çözeltisine daldırılan elektroda uygun bir gerilim uygulanarak yapılan elektroliz ile polimer elektrot yüzeyinde biriktirilir.

-Daldırıp kurutma ya da damlatma-döndürerek buharlaştırma (spin kaplama);

daldırıp kurutma yönteminde polimerik materyal bir uçucu çözücünde çözülür. Polimer çözeltisi bir mikro pipet yardımıyla, bilinen hacimde elektrot yüzeyine aktarılır. Çözücü ondan sonra uzaklaştırılır. Bu, havada kurutma ve vakum yöntemleriyle yapılabilir.

#### Modifiye Elektrotların Kullanım Alanları;

-Modifiye elektrot araştırmaları son zamanların oldukça popüler konularından biridir. Kimyasal olarak modifiye edilmiş elektrotlar başlıca elektrosentez, elektroanaliz, elektrokataliz ve enerji dönüşümü maksatıyla geniş olarak kullanılmaktadır.

- Çok az miktardaki iyonların seçimli ve duyarlı olarak belirlenmesini hedefleyen analitik tekniklerin gelişmesinde kimyasal olarak modifiye edilmiş elektrotlar çok önem taşımaktadır. Analiz amacıyla kullanılan elektrotlar iki ana başlık altında incelenebilir.

*İyon seçimli elektrotlar* istenilen cevap özelliklerini sağlayabilen bileşenleri içeren polimerik yapıdadır. Anodik gruplar içeren polimerlerle katyon duyarlı elektrotlar yapılmıştır. Polipirol filmleri hazırlanırken içerisine uygun iyonlar katıldığı zaman nitrat, klorür, bromür ya da perklorata duyarlı oluğu bulunmuştur. Ligand olarak dietilditiyokarbamat içeren polipirol filmleri ile bakır iyonlarına duyarlı elektrot hazırlanmıştır. Polimer kaplı elektrot ligand çözeltisinde bekletilerek anyon değişimi yoluyla ligandın polimer yapısına girmesi sağlanmıştır. Bu elektrot ile 1 ppm seviyesinde bakır iyonları tayin edilmiştir.

*Biyosensörler*, elektrokimyasal tepkime hızının kontrol edilmesi gibi istenilen özellikleri oluşumunda kullanılır. Elektrot yüzeyine biyolojik reaktiflerin tutturulmasıyla oluşan biyosensörlerle yapılan araştırmalar modifiye elektrotların kullanımına örnektir. Enzimler, proteinler ve mikroplar modifiye yüzeylere tutturulabilir. Pek çok enzim esaslı voltametrik sensör ticari olarak bulunmaktadır.

- Bazı durumlarda kuvvetli adsorpsiyon yapan ve elektroaktif olan türlerin elektrot

yüzeyine ulaşması istenmez. Böyle bir sistemde çözeltideki türlerin bir kısmını elektrot ile teması engellenir. Bu amaçla kullanılan polimer filmler membran engeli olarak adlandırılır. Analiz edilmek istenen ve istenmeyen iyonlar farklı yüklü olduklarında modifiye elektrotta önderiştirme ve membran engeli özellikleri bir arada oluşturulabilir. Örneğin, karbon elektrot nafyon film ile kaplanarak askorbik asit ve dihidroksifenilasetik asit fizyolojik pH'da negatif yüklü olduklarından polianyonik yapıdaki nafyon film ile elektrokimyasal cevap elde edilememiştir. Bu pH'da katyon olan Dopamin'in analizi yapılabilmektedir.

-Polimer modifiye elektrotlar çeşitli elektrot reaksiyonlarını gerçekleştirmeyi sağlayan elektrokatalizörler olarak da kullanılabilir. Elektrokatalizör, bir kimyasal tepkimede elektrot yüzeyindeki heterojen katalizör olarak tanımlanabilir. Analizi yapılacak maddenin temiz elektrottaki tepkimesinin elektrot kinetiğinin yavaş olması sık rastlanan bir durumdur. Böyle bir durumda indirgenme ya da yükseltgenme olayı beklenen termodinamik gerilimden daha düşük ya da daha negatif gerilimlerde gerçekleşebilir. Yüzeye tutturulan katalizör ile tepkimenin hızlandırılması sonucu aşırı gerilim düşürülebilir. Bu sırada aracı olarak kullanılan katalizörün yükseltgenmiş hali elektrotta çok hızlı bir şekilde indirgenir. Daha sonra katalizörün indirgenmiş hali çözeltideki analizi yapılacak türle tepkimeye girer. Böylece gerçekleştirilecek olan tepkimenin hızı artırılabilir (Yılmaz, 2012).

-Ayrıca modifiye elektrotların pek çok uygulama alanı bulunmaktadır. İlk olarak elektroanaliz üzerine olup, burada yakıt hücrelerinde ve pillerde kullanılmak üzere oksijenin suya indirgenmesinin mümkün olacağı elektrotların hazırlanması amaçlanmaktadır. Diğer önemli uygulama, yükseltgenme ve indirgenme sırasında renk değiştiren elektrokromik düzeneklerin üretimiyle ilgilidir. Böyle düzenekler ekranlarda, akıllı pencereler ve aynalarda kullanılabilir. Moleküler düzeyde elektronik düzenekler (diyot ve transistörler) gibi kullanılacak elektrokimyasal sistemler geliştirmek için yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Son olarak, böyle elektrotların en önemli analitik uygulanması, belli türler ve fonksiyonel gruplar için hazırlanmış analitik sensörlerdir (Skoog ve ark., 2004).

#### 2.4.3.4. Dönen elektrotlar

Dönen elektrotlar, dönen disk ve halka-disk elektrotlar olmak üzere iki grupta sınıflandırılır. Bu elektrotlar, platin ve camsı karbondan oluşup, bir motor sistemi ile dönme hızları denetlenir. Kimi durumlarda diğer katı elektrotlar doğrudan veya cıva ile kaplanarak da uygulanabilir. Dönen disk elektrotlarla, elektroda madde taşınması konvektif difüzyonla kullanıldığında, durgun elektrotlardan daha çok bir akım yoğunluğu oluşur. Bu nedenle, bu tür elektrotlarla yapılan ölçümlerde hassaslık çok yüksektir (Yılmaz, 2012).

#### 2.4.4. Referans elektrot

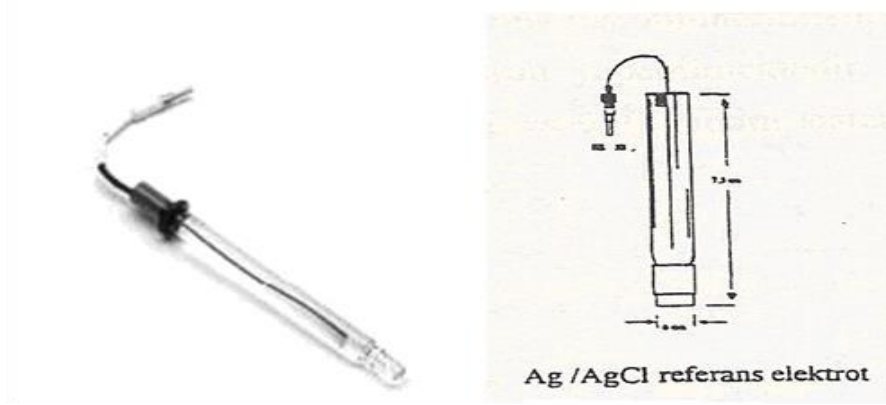
Referans elektrot, potansiyeli deney süresince sabit kalan bir elektrottur. Analit çözeltisinin bileşiminden bağımsız, belli bir sıcaklıkta sabit elektrot potansiyeline sahip bir yarı-hücredir (Skoog ve ark., 2004).

Polarize olmayan metal-metal iyonu elektrotları kullanılır. Referans elektrodunun potansiyeli sabit kalırken çalışma elektrodunun potansiyeli değişir. Çünkü referans elektrot polarize olmayan, çalışma elektrodu ise polarize olan elektrottur. En çok tercih edilenler, kalomel ve Ag/AgCl referans elektrotlarıdır. Bu elektrotlardan anodik akım geçirildiğinde metaller yükseltgenir ve ortamdaki aşırı klorürle çökelek oluşturduklarından elektrot yüzeyindeki derişimleri sabit kalır ve böylelikle potansiyelleri akıma bağlı olmaz. Bu elektrotlardan katodik akım geçirildiğinde ise çözünürlükten gelen metal iyonları indirgenir, elektrot yüzeyinde çökelek ayrılarak tekrar mevcut denge düzeyinde metal iyonu meydana gelir, böylelikle potansiyeli sabit kalır. Sudan başka çözücülerle çalışıldığında farklı referans elektrotları tercih edilir.

İyi bir referans elektrot;

- Tersinir (reversible) olmalı ve Nernst eşitliğine uymalıdır.
- Zamanla bağımsız olan sabit bir potansiyel vermelidir.

- Az miktarlarda akım elde edildikten sonra yine eski haline kısa sürede dönmelidir.
- Sıcaklık değişimlerinde önemli bir değişiklik göstermemelidir (Yılmaz, 2012).



Şekil 2.9. Referans elektrot (Kılıç ve ark., 1999; Türe, 2009)

#### 2.4.5. Yardımcı elektrot

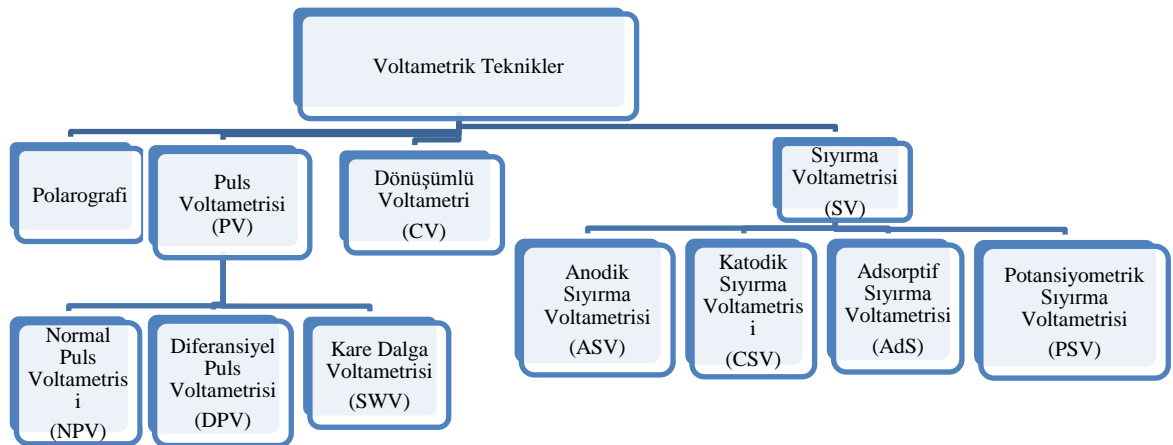
Karşıt elektrot ya helezon şeklinde sarılmış bir platin tel ya da bir cıva havuzu yapısında olan ve elektriğin kaynaktan çözelti içine mikroelektroda transferini sağlayan bir elektrottur. Elektroliz akımı, çalışma elektrodu ve bir yardımcı elektrot arasından geçer. Yardımcı elektrodun, çalışma elektrodunda oluşan reaksiyona etkisi yoktur. Sinyal kaynağı, sabit olmayan bir R direnci ile seri bağlanmış bir bataryadan ibaret olan değişken güç kanağıdır. Kullanılacak olan potansiyel, potansiyel dönüştürücü ile istenilen yere hareket ettirmek suretiyle oluşur. Referans elektrodu bulunduran devrenin direnci o kadar yüksektir ki buradan hemen hemen hiç akım geçmez. Böylelikle, kaynaktan gelen bütün akım yardımcı elektrottan mikroelektroda doğru transfer olur (Skoog ve ark., 2004)



Şekil 2.10. Yardımcı elektrot (Türe, 2009)

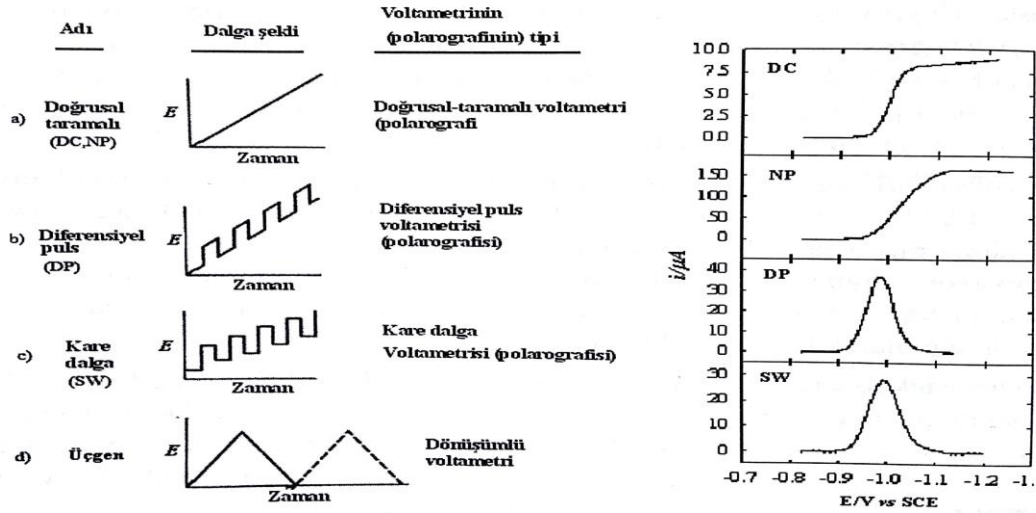
## 2.5. Voltametri

Voltametri, bir indikatör ya da çalışma elektrodunun polarize olduğu koşullar altında istenilen potansiyelin bir fonksiyonu olarak ölçülmesinden yararlanılarak, analit hakkında veri elde edilen bir grup elektroanalitik tekniklere verilen isimdir. Çoğunlukla, polarizasyonu oluşturmak için voltametriye çalışma elektrotları, yüzey alanı çok fazla uygulamada birkaç milimetre kare ve bazılarında ise birkaç mikrometre kare olan mikroelektrotlardır. Voltametri, tam derişim polarizasyonu koşullarında bir elektrokimyasal hücrede meydana gelen akımın ölçülmesine bağlıdır. Voltametri, derişim polarizasyonunun etkilerini minimuma indirmek ya da ortadan kaldırmak için gerekli tedbirlerin alınması bakımından elektrogravimetri ve kulometriden ayrılmaktadır. Ayrıca voltametriye analit minimum harcanırken, elektrogravimetri ve kulometride çoğu durumda tüm madde başka bir şekilde dönüştürülür. Voltametri, anorganik, fiziko ve biyokimyacılar ile farklı ortamlarda meydana gelen yükseltgenme ve indirgenme işlemlerinin analiz edilmesi, yüzeylerdeki adsorpsiyon işlemlerinin incelenmesi ve kimyasal olarak modifiye edilmiş elektrot yüzeylerindeki elektron transfer mekanizmalarının açığa çıkması gibi temel çalışmalar için oldukça geniş bir formda kullanılmaktadır. Modern voltametrik teknikler, yükseltgenme/indirgenme ve adsorpsiyon süreçleri üzerinde araştırma yapan çeşitli alanlardaki kimyacılar ile halen kullanılmakta olan güçlü bir araçtır (Skoog, 2004). Voltametrik tekniklerin genel sınıflandırılması Şekil 2.11’de verilmiştir.



Şekil 2.11. Voltametrik tekniklerin sınıflandırılması (Yılmaz, 2012)





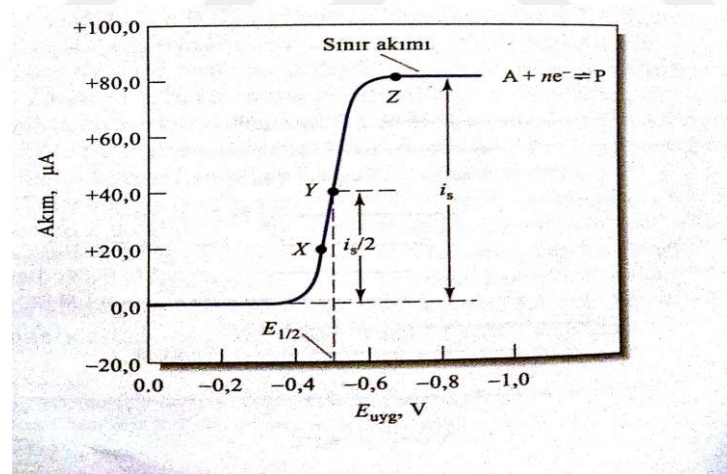
**Şekil 2.12.** Voltametri ve polarografide gözlenen uyarma potansiyelleri ve bunlara ait voltamogramlar (Kılıç ve ark., 1988)

### 2.5.1. Polarografi

Voltametrinin günümüzde önemli bir kolu olan polarografinin diğer voltametrik tekniklerden en büyük farkı, çalışma mikroelektrodu olarak bir DCE kullanılmasıdır. Polarografi, 1927 yılında Çekoslovak bilim adamı Jaroslav Heyrovsky tarafından geliştirilmiş voltametrik bir metottür. Bundan 30 yıl öncesine kadar DC polarografisi (normal polarografi) ile sınırlı kalan bu teknik son gelişmeler ile tercih edilmektedir. Ayrıca zamanla duyarlı ve güvenilir bir duruma gelmiştir. Önemli bir eser analiz tekniği olan polarografi ile periyodik cetvelde var olan elementlerin çoğu ile organik maddelerin indirgenebilir veya yükseltgenabilir fonksiyonel grup bulunduran büyük bir çoğunluğu da doğrudan veya dolaylı analizi yapılabilmektedir (Skoog, 2004)

Polarografide kullanılan çalışma elektrodu olan damlayan cıva elektrodu 0,05-0,08 mm iç çapında bir cam borudur. Bir ucu cıva haznesine bağlı olan bu elektrodun diğer ucu ise çözelti bulunan bir hücreye daldırılır. Cıva haznesine bağlı olan ucundan, cıva sütununun hidrostatik basıncıyla cıva, çözeltiye damlalar halinde düşer. DCE'un potansiyeli, genellikle referans elektrot olarak kullanılan Ag/AgCl veya doymuş kalomel elektrodla karşı değiştirilir. Çalışma elektrodu ile referans elektrot arasında potansiyometre ile potansiyel uygulanır. Galvanometre ile hücreden geçen akım ölçülür. Ölçülen akım verilerine karşı uygulanan potansiyellerden

meydana gelen grafik *polarogram* adını alır. Çalışma elektrodunda maddelerin indirgenmesi veya yükseltgenmesi sonucunda akım oluşur. Katodik akım indirgenmeden dolayı oluşurken, anodik akımın sebebi yükseltgenme olayıdır. Akım belli bir potansiyelden sonra sabit kalır ve bu akım *sınır akımı* adını alır. Elektrot yüzeyinde reaksiyon başlamadan gözlenen küçük akıma *artık akım* denir. Sınır akımı ile artık akım arasındaki yükseklik *dalga yüksekliğidir*. Dalga yüksekliğinin, elektroaktif maddenin derişimi ile doğrusal olarak artması polarografinin kantitatif analizlerde kullanılmasını sağlayan bir özelliktir.  $E_{1/2}$  ile gösterilen yarı dalga potansiyeli, akımın sınır akımının yarısına eşit olduğu andaki potansiyeldir ve her madde için karakteristik olduğundan kalitatif analizlerde kullanılır. Çalışmalar oksijensiz ortamda yapılmalıdır. Çünkü damlayan cıva elektrotta çözülmüş oksijen molekülü indirgenerek, birçok indirgenme reaksiyonunun gözleendiği bölgeyi kapatır. Ortamdan oksijeni uzaklaştırmak için çözültiden  $N_2$  veya Ar gazı gibi inert bir gaz geçirilir (Gökmeşe, 2004)



Şekil 2.13. Polarografide akım potansiyel grafiği (Skoog, 2004)

## 2.5.2. Puls voltametri teknikleri

### 2.5.2.1. Normal puls voltametri (NPV)

Normal puls voltametrisinde başlangıç potansiyeli temel alınarak her damla ömrü

sonunda artan genlikli pulslar uygulanır. Her puls uygulanmasından sonra başlangıç potansiyeline geri dönülür. Bu, normal puls voltametrisi (NPV) adını alır.

#### 2.5.2.2. Diferansiyel puls voltametrisi (DPV)

Normal puls voltametrisi tekniğinde, puls sonunda belirlenen akım minimumun olsa da kapasitif akım içerir. Kapasitif akımın, artık akım içindeki payını en aza indirmek ve seçimliliği arttırmak için pulsun başlangıcında ve sonunda analiz edilen akımların farkları alınmıştır. Bu tekniğe DPV denir.

Bu teknikte, zamanla artan bir doğru akım potansiyeline, sabit genlikli pulslar bindirilerek veya sabit doğru bir potansiyele, zamanla artan genlikli pulslar bindirilerek uygulanabilir. Puls uygulanmasından önce ve sonra akım ölçülüp iki akım arasındaki fark alınıp bulunan akım değeri potansiyele karşı grafiğe geçirilir.

DPV, normal puls voltametrisinden daha duyarlı olup duyarlılığı  $10^{-7}$ – $10^{-8}$  M seviyesindedir. Ayrıca seçimliliği de fazladır. Doğru akım ve normal puls polarografilerinde yan yana analizler için, genellikle yarı dalga potansiyelleri arasındaki farkın 120–240 mV olması durumundayken, diferansiyel puls polarografisinde bu farkın, alternatif akım polarografisinde olduğu gibi, 30–60 mV kadar olması yeterlidir (Tural ve ark., 2003). DPV katı elektrotların kullanıldığı teknik, diferansiyel puls polarografisi (DPP) ise cıva elektrotların kullanıldığı bir tekniktir.

#### 2.5.2.3. Kare dalga voltametrisi (SWV)

SWV'nden önce, 1930'lu yıllarda Kemula kare dalga polarografisini geliştirmiştir. Kare dalga polarografisi, kare dalga voltajı şeklinde küçük bir puls uygulamasını içerir. Kare dalga voltametrisine cihaz bakımından en büyük gelişmeyi Barker (1952), teorik ve uygulama bakımından gelişmeyi ise Osteryoung (1985) sağlamıştır. Duyarlılığı ve hızından dolayı analitik bir yöntem olan SWV düşük derişimlerde de çalışmalar yapılabilir (Osteryoung, 1981).

SWV tersinmez sistemlerin kinetik çalışmaları için önerilen bir tekniktir. DPV'ne göre daha hassas ve daha hızlıdır. Deneysel parametrelerden biri olan frekansın artmasıyla pik akımı ve duyarlılığı artar (Gökmeşe, 2004). Bu özellikleri nedeniyle, HPLC'de (yüksek performanslı sıvı kromatografisi) dedektör olarak kullanılmaktadır (Can, 2013).

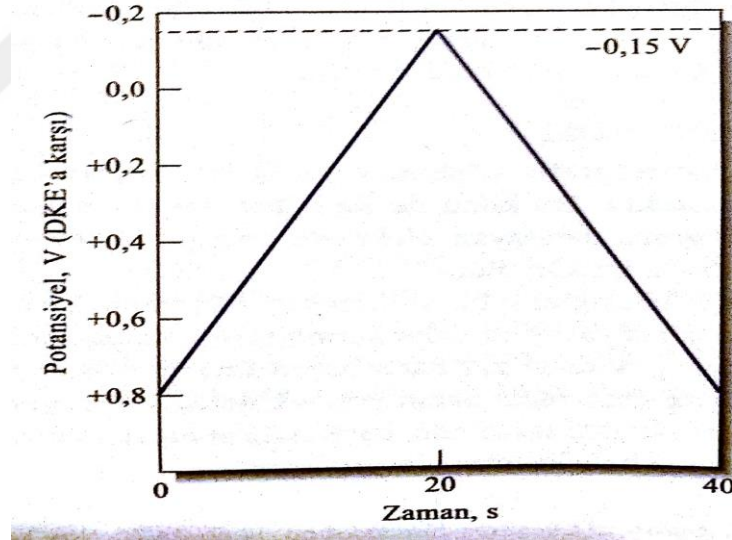
### 2.5.3. Dönüşümlü voltametri (CV)

CV, elektroaktif maddelerin çalışılmasında kullanılan en yaygın tekniktir. Bu teknik genellikle bir bileşiğin, bir biyolojik materyalin veya bir elektrot yüzeyinin elektrokimyasal çalışmasında ilk uygulanan tekniktir. CV sonuçlarının geçerliliği, geniş bir potansiyel aralığında indirgenme-yükseltgenme olaylarının hızlı bir şekilde gözlemlenmesine dayanır. Bir voltamogram, potansiyel taraması süresince çalışma elektrodunda akımın ölçülmesiyle elde edilir. Akım, uygulanan potansiyele karşı ölçülen bir cevaptır. Potansiyelin zamanla doğrusal olarak değişmesi Şekil 2.14'te gösterilmiştir (Gökmeşe, 2004).

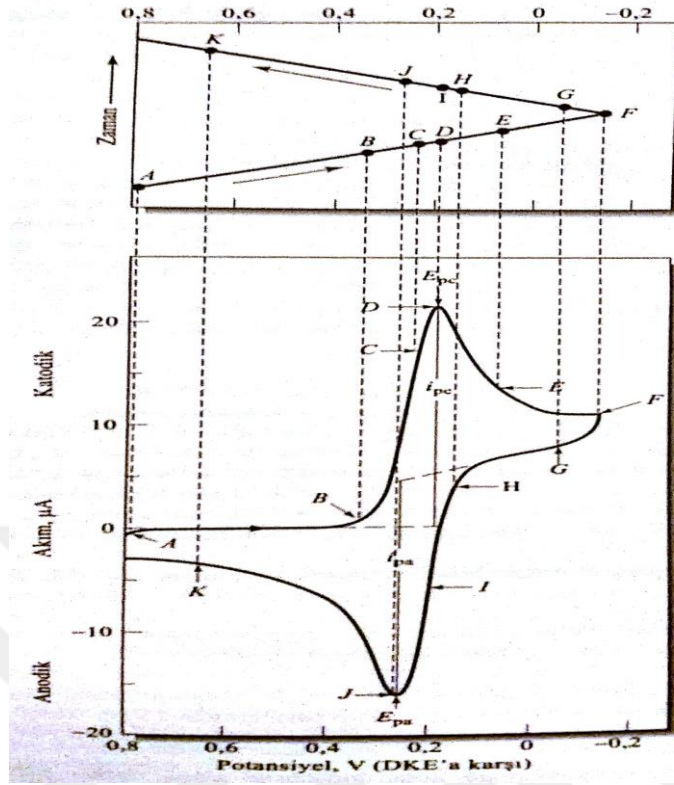
Bir CV deneyinde, küçük boyutlu durgun bir elektrot, durgun bir çözeltide Şekil 2.14'e benzer dalga formuna sahip bir potansiyel değişimi uygulanarak, bir akım sinyali vermesi beklenir. Üçgen dalga formu ileri ve bunun tersi yöndeki potansiyel taramasını temsil eder. Şekil 2.14'teki örnekte, potansiyel önce +0,8 V'dan -0,15 V'a değiştirilir, sonra tarama yönü tersine çevrilip potansiyelin başlangıçtaki +0,8 V değerine geldiği yerde, tarama durdurulur. Bu örnekteki tarama hızı, her iki yönde de 50 mV/s'dir. Çoğu zaman bu döngü defalarca tekrarlanır. Taramanın ters döndüğü potansiyellere *dönüş potansiyeli* denir. Mevcut bir deneyde dönüş potansiyelleri bir veya daha çok sayıda türün difüzyon kontrollü yükseltgenmesini veya indirgenmesini izlemeye olanak verecek şekilde görüldüğü gibi negatif yönde olabileceği gibi bunun tersi de olabilir. Daha negatif potansiyellere doğru gidilerek tarama yapılıyorsa buna ileri tarama, diğer yöndekine de geri tarama denir (Skoog ve ark., 2004)

CV, organik ve anorganik kimyada çok geniş olarak kullanılmaktadır. Elektroaktif türler bulunduran sistemleri araştırmalar için ilk akla gelen teknik budur. Genellikle

indirgenme/yükseltgenme reaksiyonlarındaki ara ürünlerin dönüşümlü voltamogramlarla yakalaması olasıdır. Bu teknikte genellikle platin elektrotlar kullanılır. Negatif potansiyeller alanında cıva film elektrotlar daha elverişlidir. Diğer yaygın çalışma elektrotları arasında, camsı karbon, altın, grafit ve karbon pasta elektrotlar sıralanabilir. Ayrıca dönüşümlü voltametri redoks reaksiyonlarının incelenmesinde, reaksiyon mekanizmalarının aydınlatılmasında ve modifiye yüzeylerin elde edilmesinde kullanılır. Nicel amaçla kullanımı çok az olmakla birlikte, yükseltgenme/indirgenme reaksiyonlarının araştırılmasında, reaksiyon ara ürünlerinin izlenmesinde ve elektrotlarda oluşan ürünlerin oluşum sonrası reaksiyonlarını yakalamada çok geniş olarak kullanılabilir (Skoog ve ark., 2004).



Şekil 2.14. Dönüşümlü voltametricde potansiyelin zamanla değişimi (Skoog, 2004)



Şekil 2.15. Dönüşümlü voltametri çizilen voltamogram (Skoog ve ark., 2004)

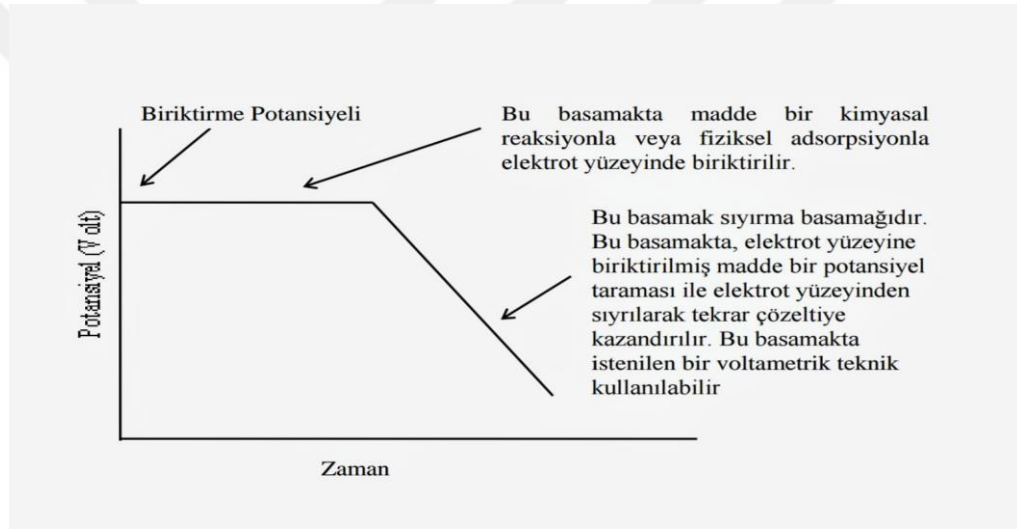
#### 2.5.4. Sıyırma voltametri (SV)

SV elektroanalitik tekniklerin en hassas olanıdır. Endüstri, klinik ve çevresel kaynaklı numunelerde metallerin belirlenen basamaklarını izlemek için yararlanılır (Baron ve ark., 2013).

Çevre ve klinik numunelerdeki eser elementlerin analizi için hassas tekniklere duyulan ihtiyaç zamanla artmaktadır. SV bu ihtiyaçtan ortaya çıkmış ve son yirmi yılda hızlı bir şekilde ilerlemekte olan bir tekniktir. Karışım analizlerine uygulanabilirliği, cihazların ucuzluğu ve ölçüm kolaylığı nedeniyle araştırmacıların dikkatleri bu teknik üzerinde odaklanmaktadır. Elektroanalitik teknik içerisinde en duyarlı sıyırma teknikleridir. Sıyırma teknikleri ile periyodik cetvelde bulunan birçok element doğrudan tayin edilebilmektedir (Gökmeşe, 1997).

Sıyırma teknikleri, elektrolizde bir ön deriştirme basamağı ve sonra voltametrik adım

gerektiren birçok elektrokimyasal tekniği kapsar. Tüm bu işlemlerde, analit çoğunlukla karıştırılan bir çözeltide ilk olarak bir elektrot üzerine biriktirilir. Genellikle asılı bir cıva damla veya ince bir cıva filmi tercih edilir. Yüksek duyarlılıkla ölçülen biriktirme süresinden sonra elektroliz kesilir ve birikmiş analit diğer voltametrik tekniklerden biri ile analiz edilir. Analizin bu ikinci basamağında analit elektrot yüzeyinden geri çözülür veya sıyrılır bu sebeple bunlara *sıyırma teknikleri* denir. SV, günümüzün eser analitik tekniklerinden biri olup bilhassa çevre örneklerinde metal analizi için kullanılır. Sıyırma tekniklerinin en önemli avantajı ölçüm basamağından önce analitin elektrokimyasal olarak değiştirilmesidir (Skoog, 2004)



**Şekil 2.16.** Sıyırma tekniklerinde potansiyel-zaman görünümü ve akım-potansiyel eğimi (Gökmeşe, 1997)

#### 2.5.4.1. Anodik sıyırma voltametri (ASV)

ASV'nden önce analit indirgenerek küçük hacimli cıva filminde veya damlasında biriktirilir ve sonra biriken madde yükseltgenerek analizlenir (Skoog, 2004).

#### 2.5.4.2. Katodik sıyırma voltametri (KSV)

KSV yöntemlerinde, analit önce yükseltgenerek, küçük hacimli cıva elektrotta biriktirilir ve sonra biriken madde indirgeme ile analizlenir (Skoog ve ark., 2004).

Sıyırma tekniğinin birçok farklı şekli geliştirilmiştir. Örneğin, çok sayıda katyon bir

platin katot üzerine elektrobiriktirme ile analiz edilmektedir. Daha sonra biriken miktarı uzaklaştırmak için istenen elektrik miktarı kulometri olarak ölçülür. Bu teknikte, eser element tayinleri için son derece kullanışlıdır. Ayrıca halojenürlerin analizi için de, katodik sıyırma teknikleri geliştirilmiştir. Burada halojenür iyonları cıva anodu üzerine cıva (II) tuzları şeklinde biriktirilir daha sonra katodik bir akımla sıyırma yapılır (Gökmeşe, 1997).

Bütün katodik sıyırma tekniklerinde, biriktirme basamağında elektrot yüzeyi üzerinde çözünmeyen bir tabaka meydana gelir. Eğer çok madde toplanırsa sıyırma piki bozulur. Bu sebeple KSV, çok seyreltik çözeltilerin analizi için tercih edilen bir tekniktir (Riley, 1987).

#### 2.5.4.3. Adsorptif sıyırma voltametri (AdSV)

Adsorpsiyon sıyırma tekniklerinde en geniş elektrot olarak tercih edilen asılı cıva damla elektodu, analitin karıştırılan bir çözeltilisine birkaç dakika süre ile batırılır. Sonra, elektrot yüzeyinde analitin biriktirmesi elektrolit olarak değil fiziksel adsorpsiyonla meydana gelir. İstenildiği kadar analit biriktikten sonra karıştırma durdurulur ve birikmiş madde doğrusal taramalı veya pulslu voltametrik ölçümlerde analiz edilir. Nicel analiz, örneklerle aynı şekilde işlemlere tabi tutulan standart çözeltilerle uygulanan kalibrasyona dayanır. Adsorpsiyon sıyırma voltametri minimum derişimlerdeki çeşitli anorganik katyonların analizinde de kullanılmaktadır. Bu uygulamalarda çoğunlukla dimetil-glioksim, kateşol ve bipiridin gibi yüzey-aktif kompleksicilerle, katyonlar kompleksleri haline dönüştürülür. Tekniğin gözlenebilme sınırı  $10^{-10}$ – $10^{-11}$  M aralığındadır (Skoog, 2004).

Bu teknikte çözeltide var olan madde sabit potansiyelde herhangi bir kimyasal değişikliğe uğratılmadan doğrudan doğruya elektrot yüzeyine fiziksel adsorpsiyonla toplanır. Toplanan bu madde aynı şekilde bir potansiyel taraması ile indirgenmeye veya yükseltgenmeye uğratılarak meydana gelen akım ölçülür. Bu teknik ile hem çok hassas bir analitik teknik ortaya çıkmış hem de voltametri dezavantaj olarak



bilinen adsorpsiyon olayı bir avantaj haline dönüştürülmüştür (Bond, 1980).

Adsorpsiyon sıyırma voltametri, eser element analizlerinde son bir kaç yıldır büyük ölçüde ilgi çekmiş tekniklerinden biridir. Bu ilginin sebebi metodun mükemmel hassaslığı, doğruluğu, hızı ve düşük maliyetidir. AdSV, KSV ve ASV ile analiz edilmesi çok zor veya mümkün olmayan eser miktardaki metallerin analizinde tercih edilen bir tekniktir. Ayrıca bu teknik ile hem inorganik hem de organik maddelerin analizi yapılabilmektedir. AdSV biriktirme ve sıyırma basamakları üzerinde detaylı çalışmalar yapmıştır (Paneli, 1993).

#### **2.5.4.4. Potansiyometrik sıyırma voltametri (PSV)**

Bu teknik özellikle önderiştirme aşaması açısından, ASV'ne benzer. Sıyırma aşamasında farklı olarak, elektrot yüzeyinde ön deriştirilen metallerin çözündürülmesi kimyasal yolla sağlanır (Can, 2013).

### **2.6. Voltametik Validasyonda Kullanılan İstatistiksel Terimler**

Elektroanalitik analizlerde ve uygulanan tekniğin geçerliliğinde yaygın olarak kullanılan istatistiksel terimler, eşitlikler ve işlemler şunlardır (Skoog, 2004)

- a) Ortalama değer
- b) Orta değer
- c) Kesinlik
- d) Doğruluk
- e) Çalışılabilir Derişim Aralığı
- f) Tespit sınırı (Limit Of Detection, LOD)
- g) Alt tayin sınırı (Limit Of Quantitation, LOQ)

- a) Ortalama değer

Ortalama tekrarlanan ölçümlerin toplamının gruptaki ölçüm sayısına bölünmesiyle

elde edilen büyüklük için kullanılan eş anlamlı ifadelerdir

b) Orta değer

Ortanca büyüklük sırasına konmuş bir veri takımındaki orta değerdir. Ortancada daha büyük ve daha küçük verilerin sayısı eşittir. Sonuçların sayısı tek ise, ortanca doğrudan bulunabilir. Sonuçların sayısı çift ise ortadaki iki değer ortalaması ortanca olarak alınır. Bir veri takımı sapan bir değer içeriyorsa yani bir sonuç takımındaki diğer verilerden önemli derece farklıysa, ortanca, ortalamaya tercih edilerek kullanılır. Sapan değer bir takımın ortalamasına önemli bir etkisi varken, ortancaya etkisi daha azdır.

c) Kesinlik

Verilerin tamamen aynı yolla elde edilmiş diğer verilere yakınlığıdır. Genel olarak bir ölçümün kesinliği, tekrar numunleri ile yapılan ölçümlerin tekrarlanmasıyla kolayca tayin edilebilir. Kesinlik, farklı şekillerde verilebilir. Bunlar: Standart sapma (s), Bağıl standart sapma (s/x), Varyans ( $s^2$ ), Varyasyon katsayısı ( $s^2/x$ ).100 ve Yayılma (w).

Standart Sapma (s): Numune standart sapması, standart sapma, veri kesinliğinin bir ölçüsüdür ve aşağıdaki eşitlik ile verilir.

$$s = \frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2}{N-1} \quad (2.1)$$

s= numune standart sapması

$x_i$ = analiz sonuçları

$\bar{x}$ = analiz sonuçlarının ortalaması

N= analiz sayısı

Bağıl standart sapma ( $s/\bar{x}$ ): Bağıl standart sapma, kimyacılar sıklıkla standart sapmayı mutlak olarak değilde, bağıl olarak verirler. Bağıl standart sapmayı hesaplamak için standart sapma, veri takımının ortalamasına bölünür.

$$\% \text{ RSD} = (s/\bar{x}) \times 100 \quad (2.2)$$

Varyans: Standart sapmanın karesine eşittir ( $s^2$ ).

$$s^2 = \frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2}{N - 1} \quad (2.3)$$

Yayılm (W): Yayılm veya aralık, bazen bir takımın tekrar sonuçlarının kesinliğini ifade etmede kullanılan başka bir terimdir. Yayılm, bir takımdaki en büyük ve en küçük değer arasındaki farktır.

#### d) Doğruluk

Bir sonucun gerçek değerine veya kabul edilen değere yakınlığıdır. Doğruluk ölçüsü, hatanın büyüklüğüdür. Doğruluk ve kesinlik arasındaki farkı göstermektedir. Doğruluk bir sonuç ile gerçek değer arasındaki yakınlığı ölçer. Kesinlik ise aynı yolla ölçülen birçok sonuç arasındaki yakınlığı açıklar. Kesinlik sadece ölçmeleri tekrarlayarak tayin edilir. Diğer taraftan, bir büyüklük gerçek değeri hiçbir zaman tam olarak bilinemediğinden doğruluk tam olarak tayin edilemez. Doğru değer yerine, doğru kabul edilen değer kullanılmalıdır. Doğruluk mutlak hata veya bağıl hata terimleri ile ifade edilir.

Ortalamanın mutlak hatası (ortalamanın doğru değerden farkı),  $E_a$  ile gösterilir. Bir ölçümün mutlak hatası ölçülen değer ile gerçek değer arasındaki farktır. Mutlak hatanın işareti, söz konusu değer yüksek veya düşük olduğunu gösterir. Ölçülen sonuç düşük ise işaret negatif, ölçülen sonuç büyük ise işaret pozitifdir.

$$E_a = \bar{X} - \mu \quad (2.4)$$

Bağıl hata, genellikle mutlak hatadan daha faydalı bir büyüklüktür. Bir ölçümün bağıl hatası mutlak hatanın gerçek değere oranıdır. Sonuçların büyüklüne göre bağıl hata, yüzde, binde veya milyonda bir cinsinden ifade edilebilir. Yüzde bağıl hata aşağıdaki ifade ile verilir.

$$\% \text{ Bağıl hata} = \frac{(X - \mu)}{\mu} \times 100 \quad (2.5)$$

e) Çalışma aralığı:

Analitik bir tekniğin, kantitatif sonuçlar verdiği aralığa, çalışma aralığı denir.

f) Tespit sınırı (Limit of Detection, LOD):

Bir analizde, en küçük sinyalin gözlemlendiği derişime tayin alt sınırı denir ve LOD ile gösterilir.

$$LOD = 3 s/m \quad (2.6)$$

m: kalibrasyon doğrusunun eğimi

s: numune standart sapmasıdır.

j) Alt tayin sınırı (Limit of Quantitation, LOQ):

Bir analizde, kantitatif analizin yapıldığı en küçük derişime denir ve LOQ ile gösterilir.

$$LOQ = 10 s/m \quad (2.7)$$

## 2.7. Klozapin'in Voltametrik Teknikler ile İlaçlardan Tayini

Tammari ve ark. (2017) Klozapin'in, manyetik kompozit Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> /β alanin/Pd modifiye camı karbon elektroda nanomolar seviyesinde elektrokimyasal sensör tasarımı yapmışlardır. Bu yapı; X ışını spektroskopisi (EDX), iletim elektron mikroskopisi (TEM), taramalı elektron mikroskopisi (SEM) ve Fourier dönüşüm spektroskopisi (FT-IR) ile teyit edilmiştir. Diferansiyel puls voltametriyle 3-70 nM derişim aralığında doğrusal korelasyon gözlemiştirler. Tespit sınırı 1,53 nM olarak bulmuşlardır.

Chocron ve ark. (2015) şifozrenik hastalarında kullanılan antideprasan ilaç olan Klozapin'i, elektrokimyasal mikrosistemde incelemiştirler. Katekol-kitosan redoks sistemlerle entegre olmuş bir elektrokimyasal çip geliştirmişlerdir. Bu çalışmada Klozapin 54 µCmLcm<sup>-2</sup> µg<sup>-1</sup> hassaslığında, tespit sınırı 0,8 µgmL<sup>-1</sup> ve 0,33-3,27 µg mL<sup>-1</sup> derişim aralığındadır.

Mashhadizadeh ve ark. (2013) TiO<sub>2</sub> nanoparçacıklarının modifiye karbon elektrotta Adsorptif Diferansiyel Puls Voltametri (AD-DPV) kullanarak Klozapin tayinini yapmışlardır. 0,5-45 mM derişim aralığında doğrusal korelasyon gözlemiştirler. Tespit sınırı 61,0 nM bulmuşlardır. Klozapin ve Tiyaridazin'i eş zamanlı olarak TiO<sub>2</sub> NP-MCPE kullanarak AD-DPV'de inceleyerek tayin yapıp, yükseltgenme piklerini sırasıyla 370 mV-630 mV bulmuşlardır.

Farhadi ve ark. (2007) klozapin'in modifiye camı karbon elektrotta elektrokimyasal davranışlarını incelemiştirler. Ag/AgCl referans elektrodunda, anodik yükseltgenme potansiyelini +1,8 V bulmuşlardır. Diferansiyel puls voltametri kullanılarak fosfat tamponunda pH 6'da anodik ve katodik pik akımları sırasıyla 0,1-1, 1-10 ve 10-100 µM derişim aralıklarında doğrusal fonksiyon gözlemiştirler. Plazma numunelerinde geri kazanım %96, bağıl standart sapma %1,8 ve idrar numunelerinde geri kazanım %90, bağıl standart sapmasını % 2,8 olarak bulmuşlardır.

Hammam ve ark. (2004) antideprasan ilaç olan Klozapin'i asılı duran damla cıva

elektrot kullanarak kare-dalga adsorptif katodik sıyırma (SWAdCS) voltametriyle miktar tayini yapmışlardır. Bu prosedürlerde tespit ve tayin sınırı sırasıyla  $4,5 \times 10^{-10}$  ve  $1,5 \times 10^{-9}$  M bulmuşlardır. İnsan serumlarında ise tespit ve tayin sınırını sırasıyla  $1 \times 10^{-9}$  ve  $3,3 \times 10^{-9}$  M bulmuşlardır. Bu teknik tabletler ve insan serumları çalışmalarıyla ilgili tekniklerle karşılaştırıldığında basit, hassas, hızlı ve ucuz olması yönünden avantajlı olduğunu ileri sürmüşlerdir.

## 2.8. Camsı Karbonun Bizmut ile Modifiye Edilmesiyle İlgili Çalışmaları

Nigovic ve ark. (2017) deri hastalıklarına karşı kullanılan Sülfasalazin ilacını nafyon matrix sensörde bizmut nanoparçacıklar ve karbon nanotüplerde analiz etmişlerdir. Adsorptif sıyırma kare dalga voltametri kullanılarak  $5,0 \times 10^{-8}$  ve  $1,0 \times 10^{-8}$  M derişim aralığında doğrusal korelasyon bulmuşlardır. Tespit sınırı  $1,3 \times 10^{-8}$  M olarak bulmuşlardır.

Bia ve ark. (2014) Antrazin'in, bizmut film elektrotta kare dalga voltametri kullanılarak yeni bir teknik geliştirmişlerdir. Tespit ve tayin sınırı sırasıyla  $5,9 \times 10^{-7}$  ve  $1,8 \times 10^{-6}$  M bulmuşlardır.

Asbahr ve ark. (2013) modifiye bizmut elektrot kullanarak diferansiyel puls adsorptif sıyırma voltametriyle Metotreksatı nanomolar seviyesinde tayin etmişlerdir. 12 nM-1650 nM derişim aralığında doğrusal korelasyon gözlemişlerdir. Tespit sınır 0,9 nM olarak bulmuşlardır. Bu metodoloji yüksek performans sıvı kromatografisiyle karşılaştırıldığında %95 güvenilirlikte olduğu tespit edilmiştir.

Campeestrini ve ark. (2010) Sülfadiazin'i bizmut film elektrot kullanarak katodik elektrokimyasal teknik ile miktar tayini yapmışlardır. Diferansiyel puls voltametrisinde 0,05 M BR tamponunda, pH 4,5 da çözeltisinde çalışmışlardır. Sülfadiazin'in  $-0,74$  V 'da Ag/AgCl'da indirgenip, 3,2-97,0  $\mu$ M derişim aralığında gözlemişlerdir. Tespit sınır 2,1  $\mu$ M, geri kazanım %93,6 olup, hata % 2 olarak hesaplamışlardır.

Nigovic ve ark. (2009) Aminosalisilik asit ilacını bizmut film elektrot kullanarak voltametik deneyler yapmışlardır. pH 4-6 arasında indirgenme davranışları gözlemişlerdir. Kare dalga voltametrisinde Sülfasalazin ve Olsalazin için sırasıyla  $5 \times 10^{-6}$ – $3,5 \times 10^{-4}$  ve  $1 \times 10^{-6}$ – $5 \times 10^{-4}$  M derişim aralığında doğrusal korelasyon gözlemişlerdir.



### 3. MATERYAL

#### 3.1. Materyal

##### 3.1.1. Kullanılan kimyasal malzemeler

Klozapin'in Leponex tablet formu ticari olarak temin edildi. Klozapin'in  $1 \times 10^{-2}$  M'lık stok çözeltisi metanolde hazırlanarak kullanıldı. Voltametik çalışma için tüm çözeltiler stok çözeltileri metanol ile seyreltilmesiyle hazırlandı. 0,04 M Britton-Robinson (pH 3,50-8,00) ve 0,2 M asetat tampon (pH 3,50-8,00) çözeltileri destek elektrolit olarak kullanıldı. Tamponlar ve destek elektrolitler,  $\text{CH}_3\text{COOH}$  (Reidel de Haen, % 100),  $\text{H}_3\text{PO}_4$  (Carlo Erba, % 35),  $\text{H}_3\text{BO}_3$  (Merck), NaOH (Reidel de Haen) ile hazırlandı. Camsı karbon elektrodun temizliği P200 Buehler kağıdı kullanılıp ardından 3  $\mu\text{m}$ , 1  $\mu\text{m}$  ve 0,05  $\mu\text{m}$  boyutlu alumina tozları kullanılarak yapıldı. Ayrıca argon gazı (% 99 saflıkta), metanol ve deiyonize su kullanıldı.

##### 3.1.2. Kullanılan cihazlar

Voltamogramlar (akım-potansiyel eğrileri), CH Instruments (Picoamp Booster-Faraday Cage) cihazı ile alındı. Camsı karbon elektrot (3 mm) çalışma elektrodu, platin tel yardımcı elektrot ve Ag/AgCl (3M KCl içinde hazırlanmıştır) referans elektrotlarından oluşan üçlü elektrot sisteminde voltametik ölçümler yapıldı. pH ölçümleri, PL-700 PV model pH-metre ile yapıldı. Çözeltilerin hazırlanmasında kullanılan saf su, TKA Zener Power-Water Purification System cihazı ile elde edildi.

#### 3.2.Yöntem

Bu çalışmada öncelikle antipsikotik etkili ilaç etken madde Klozapin, ilgili ilaç firmasından temin edildi. Sonra bu etken maddenin bizmut kaplı modifiye elektrotta voltametik tekniklerle uygun çalışma şartları belirlendi. Klozapin'in stok çözeltisi  $1 \times 10^{-2}$  M metanolde günlük olarak hazırlandı. Voltametik araştırmalar için çalışılan tüm çözeltiler, stok çözeltilerin metanol ile seyreltilmesiyle hazırlandı.



Asetat (0,2 M ve pH 3,50-8,00) ve Britton-Robinson (0,04 M ve pH 3,50-8,00) tampon çözeltileri ise destek elektrolit olarak hazırlandı. Hazırlanan tampon çözeltilerin pH ayarları yapıldı. Bu destek elektrolitlerde Klozapin'in yükseltgenme özelliği, DPV ve CV teknikleri ile incelendi. Voltamogramlar, çalışma ortamından oksijeni uzaklaştırmak amacı ile çözeltiden 5 dakika azot gazı geçirildikten sonra alındı. Pik akımına ve pik potansiyeline pH etkisi incelendi ve belirlenen verilere göre, çalışma ortamı tespit edildi.

Tespit edilen çalışma ortamında pik akımına ve pik potansiyeline tarama hızının etkisi ise CV tekniği ile incelendi.  $2 \times 10^{-6}$  M derişimde hazırlanan hücrede CV tekniği ile 50-450 mV/s tarama hızlarında voltamogramlar alınarak tarama hızıyla akım ve potansiyel değişimi incelendi. Elde edilen sonuçlarına göre,  $I_p/C.v^{1/2}$  (akım fonksiyonu) -  $v^{1/2}$  ile  $\log v - \log i_p$  değişim grafikleri çizilerek adsorpsiyonun akıma etkisi belirlendi.

Seçilen destek elektrolit ortamında, DPV tekniği ile derişim-pik akımı (C-i) arasındaki ilişki takip edildi. Oluşan verilere göre kalibrasyon grafiği çizilerek, en iyi doğrusallığın görüldüğü ve korelasyon katsayısının en yüksek olduğu derişim aralığı belirlendi.

Sinyal alınabilen en küçük derişim değeri tespit sınırı ve alt tayin sınırı değerleri de belirlendi.

Yöntemin geçerliliği hakkında fikir elde etmek için Leponex tabletindeki Klozapin miktarı belirlenerek geri kazanım çalışmaları yapıldı.

### **3.2.1. Deneyde kullanılan çözeltilerin hazırlanması**

Klozapin'in  $1 \times 10^{-2}$  M stok çözeltisi metanolde hazırlanarak farklı derişimler için yine metanol ile seyreltmeler yapıldı.

Camsı karbon elektrodun bizmut çözeltisi ile modifiye edilmesinde, kaplama

çözeltisi olarak 100 ppm  $\text{BiCl}_3$ , destek elektrolit olarak  $\text{KCl}$  içerisinde hazırlanmıştır. Bu çözelti hazırlanırken asetik asit /sodyum asetat tampon ortamında hazırlanmıştır.

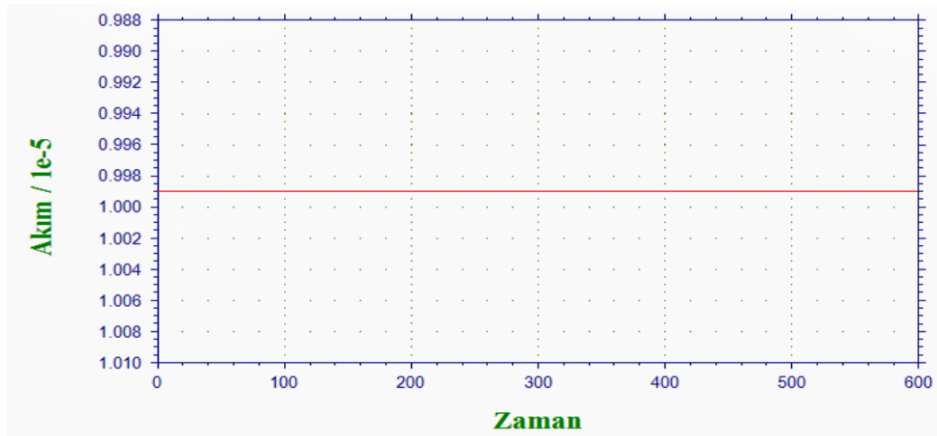
Dopamin çözeltisi 0,1 M  $\text{H}_2\text{SO}_4$ 'de ve  $10^{-3}$  M  $\text{KCl}$  destek elektrolit varlığında ve Ferrosen çözeltisi de 0,1 M TBATFB destek elektrolit varlığında asetonitrilde hazırlanmıştır.

Camsı karbon elektrot ve bizmut ile modifiye edilmiş elektrot ile yapılan bütün çalışmalarda, destek elektrolit hazırlanmasında ve pH taramasında kullanılan tampon çözeltiler hazırlanırken deiyonize su kullanıldı. Elektrokimyasal ölçümler yapılırken çözeltiler günlük olarak hazırlandı.

### 3.2.2. Camsı karbon elektrodun modifiye edilmesi

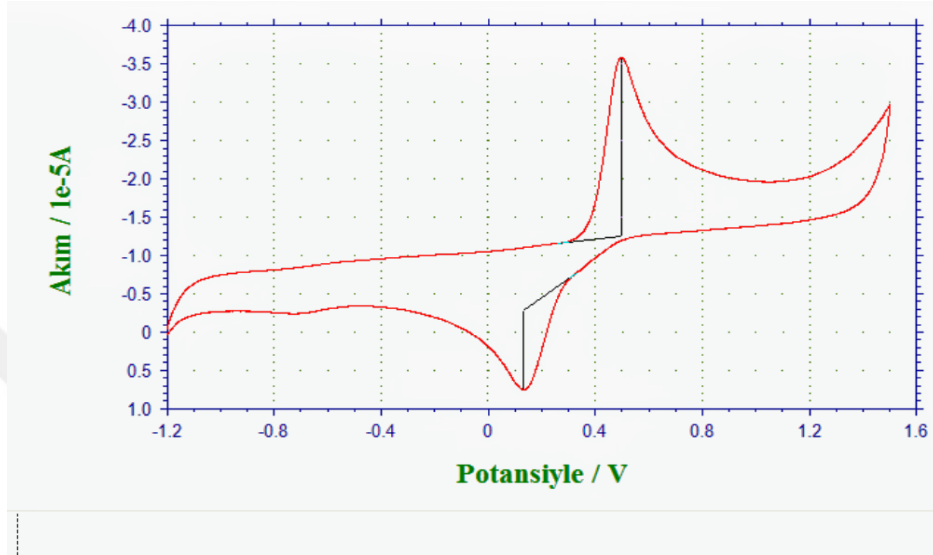
Modifikasyona başlamadan önce, elektrot yüzeyi temizlendi. Bu amaçla öncelikle elektrot; 3  $\mu\text{m}$ , 1  $\mu\text{m}$  ve 0,05  $\mu\text{m}$  alümina tozları ile P200 Buehler kağıdı ile temizleme yapıldı.

Kaplama çözeltisine camsı karbon elektrot daldırılarak belli sürelerde sabit potansiyelde -1 V'da amperometri yapılmıştır. Biriktirme süreleri 600 s ve 1200 s olarak çalışılıp karşılaştırılmıştır.

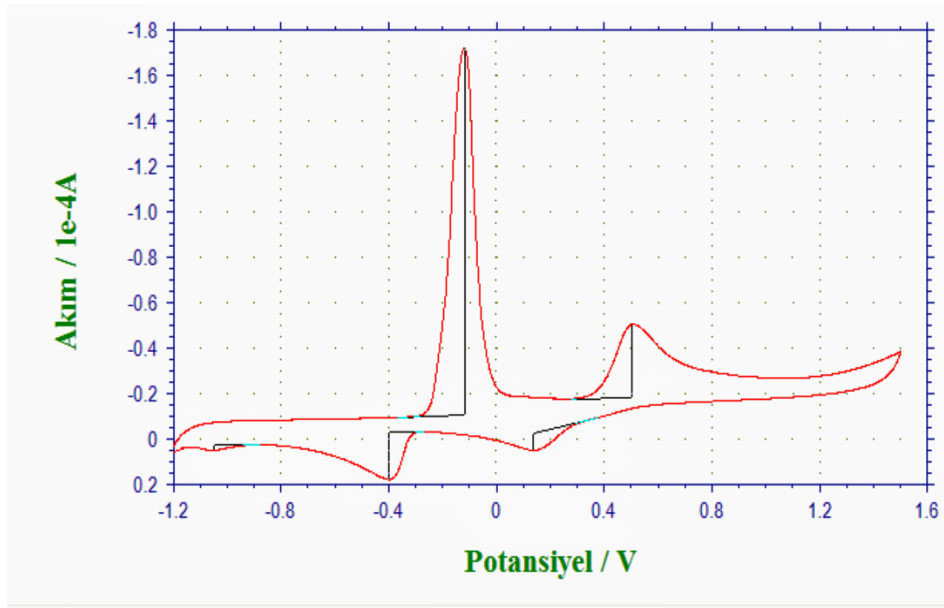


**Şekil 3.1.** Camsı karbon elektrot yüzeyinde 0,2 M  $\text{BiCl}_3$ 'te amperometrik akım zaman grafiği

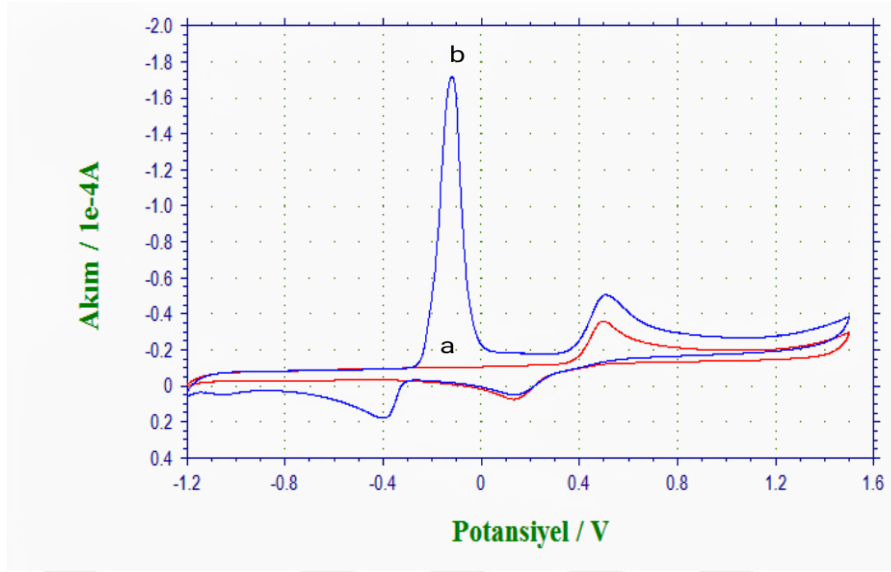
Bizmut kaplı camı karbon elektrodun karakterizasyonu için  $10^{-3}$  M Ferrosen ve  $10^{-3}$  M Dopamin çözeltileri kullanılmıştır.



Şekil 3.2.  $10^{-3}$  M Dopamin çözeltisine daldırılmış camı karbon elektrot ( $v = 100$  mV/s)



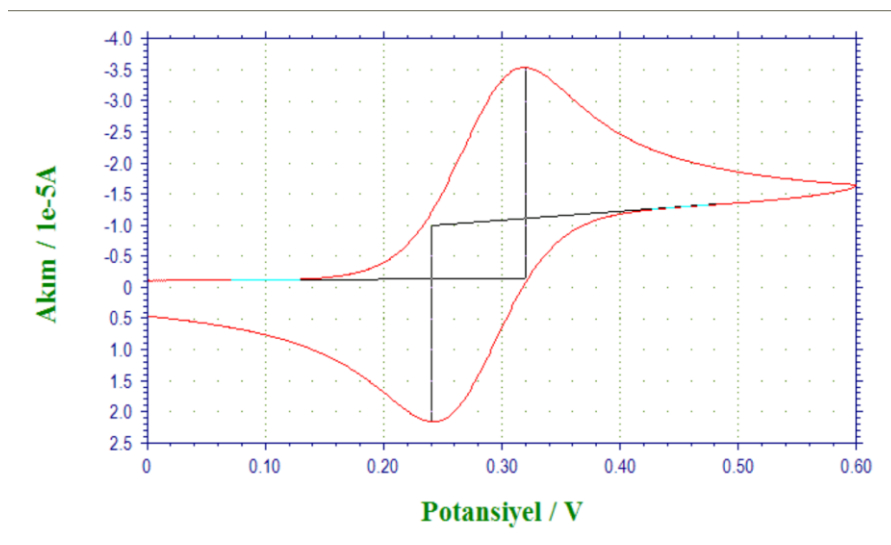
Şekil 3.3.  $10^{-3}$  M Dopamin çözeltisine daldırılmış bizmut kaplı modifiye elektrot ( $v = 100$  mV/s)



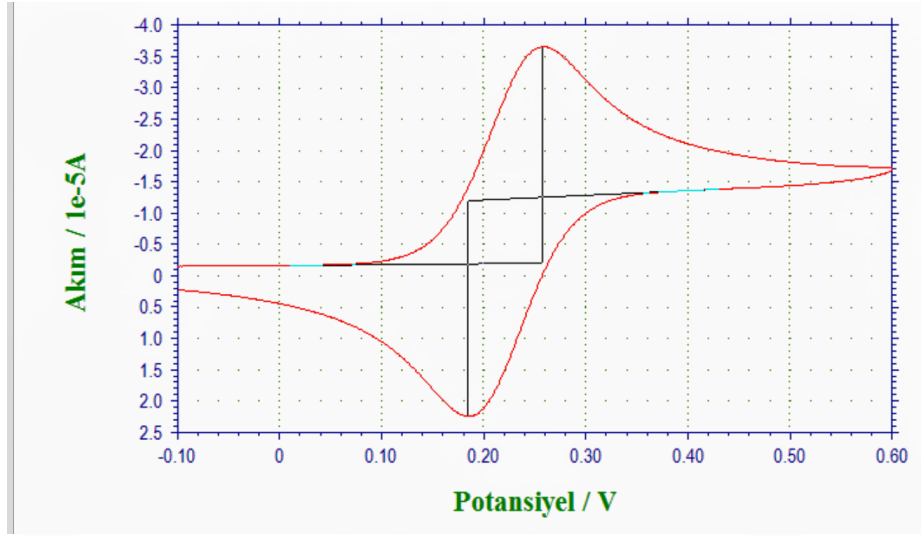
**Şekil 3.4.**  $10^{-3}$  M Dopamin çözeltisine daldırılmış a) camlı karbon elektrot b) bizmut kaplı modifiye elektrot için alınan dönüşümlü voltamogramların birlikte görünümü ( $\nu = 100$  mV/s)

Camsı karbon elektrot ve bizmut ile kaplanmış camlı karbon elektrot ile alınan dopamin voltamogramları karşılaştırıldığında, elektrodun başarılı bir şekilde kaplandığı görülmektedir.

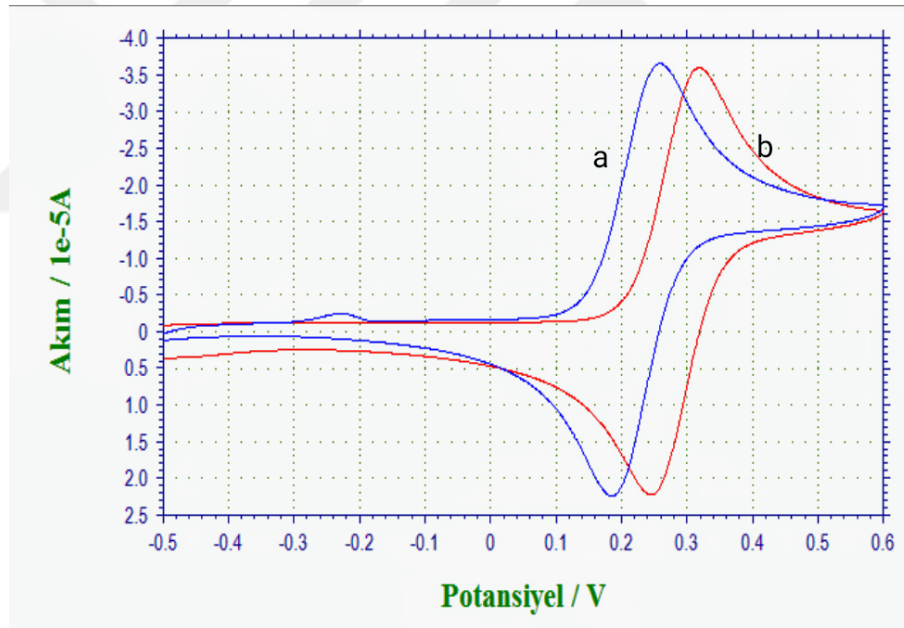
Bizmut ile kaplı elektrodun karakterizasyonu için ayrıca Ferrosen testi de yapılmıştır.



**Şekil 3.5.**  $10^{-3}$  M Ferrosen çözeltisine daldırılmış camlı karbon elektrot için alınan dönüşümlü voltamogram ( $\nu = 100$  mV/s)



**Şekil 3.6.**  $10^{-3}$  M Ferrosen çözeltisine daldırılmış bizmut kaplı modifiye elektrot için alınan dönüşümlü voltamogram ( $v = 100$  mV/s)



**Şekil 3.7.**  $10^{-3}$  M Ferrosen çözeltisine daldırılmış a) bizmut kaplı modifiye elektrot b) camsı karbon elektrot için alınan dönüşümlü voltamogramların birlikte görünümü ( $v = 100$  mV/s)

Bizmut kaplı ve camsı karbon elektrotta Ferrosen'in davranışı incelendiğinde, katodik ve anodik pik potansiyellerinde kayma olduğu gözlenmiştir. Ferrosen hızlı elektron transferi yapan bir medyatördür. Burada farklı iki yüzeyde pik ayrımının değişmiş olması kaplama olduğunu göstermektedir.

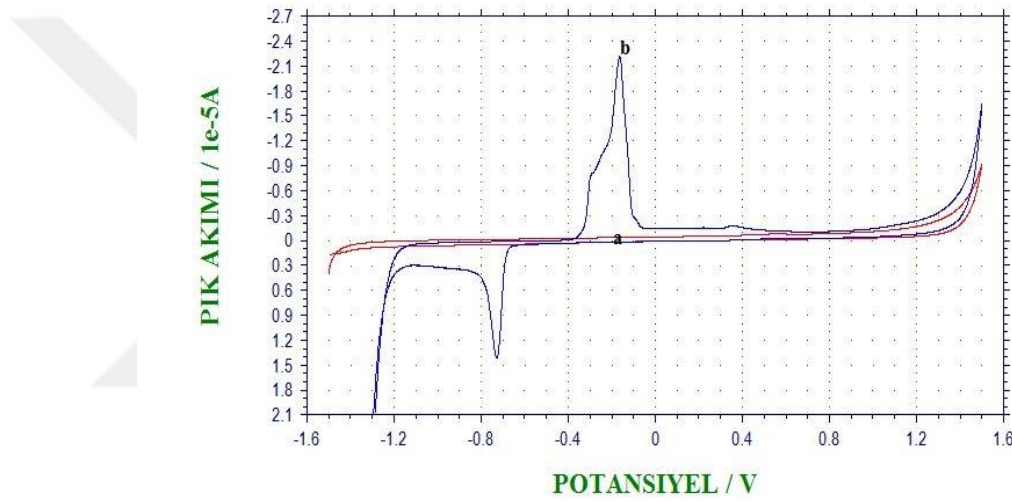
Şekil 3.4 incelendiğinde Dopamin çözeltisinde camısı karbon elektrot ile bizmut kaplı modifiye elektrot karşılaştırıldığında, iki indirgenme ve iki yükseltgenme piki görülmektedir. Elde edilen sonuçlara göre anodik piklerin Dopamin'e ait olduğu, Dopamin'e ait olmayan diğer piklerin bizmutun yükseltgenmesinden ve indirgenmesinden kaynaklandığı anlaşılmıştır. Buna benzer olarak Şekil 3.7'te Ferrosen çözeltisine daldırılmış camısı karbon elektrot ile bizmut modifiye elektrodun karşılaştırılmasında da anodik piklerin Ferrosen'e ait olduğu, -0,2 V ve -0,4 V'daki katodik piklerin bizmutun yükseltgenme ve indirgenme pikleri olduğu görülmektedir.



## 4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

### 4.1. Klozapin'in Bizmut Modifiye Elektrotta Yükseltgenmesi

Klozapin'in  $2 \times 10^{-6}$  M'lık çözeltisinin modifiye elektrotta diferansiyel puls voltametri (DPV) ve dönüşümlü voltametri (CV) teknikleri ile voltamogramları alındı. Dönüşümlü voltametri ile alınan ölçümlerde, camısı karbon elektrotta  $-0,165$  V'da modifiye elektrotta  $-0,164$  V'da katodik pik gözlemlendi (Şekil 4.1).



**Şekil 4.1.**  $2 \times 10^{-6}$  M'da (a) camısı karbon elektrotta (b) modifiye elektrotta alınan voltamogramlar ( $v = 10$  mV/s)

Şekil 4.1'den görüldüğü gibi, Klozapin'in camısı karbon elektrot ve modifiye elektrotta pik akımları karşılaştırıldığında, modifiye elektrotta pik akımının yaklaşık 71,35 kat daha fazla olduğu görülmektedir. Bu da modifiye elektrotun daha duyarlı olduğunu göstermektedir.

### 4.2. Klozapin'in Bizmut Modifiye Elektrotta Çalışma Ortamının Belirlenmesi

Deneysel çalışmalar sonucunda yükseltgenme reaksiyonu veren Klozapin için en büyük akımın gözlemlendiği şartları belirlemek amacıyla, tüm destek elektrolitlerde DPV tekniği kullanılarak pik akımının ve pik potansiyelinin pH ile değişimi

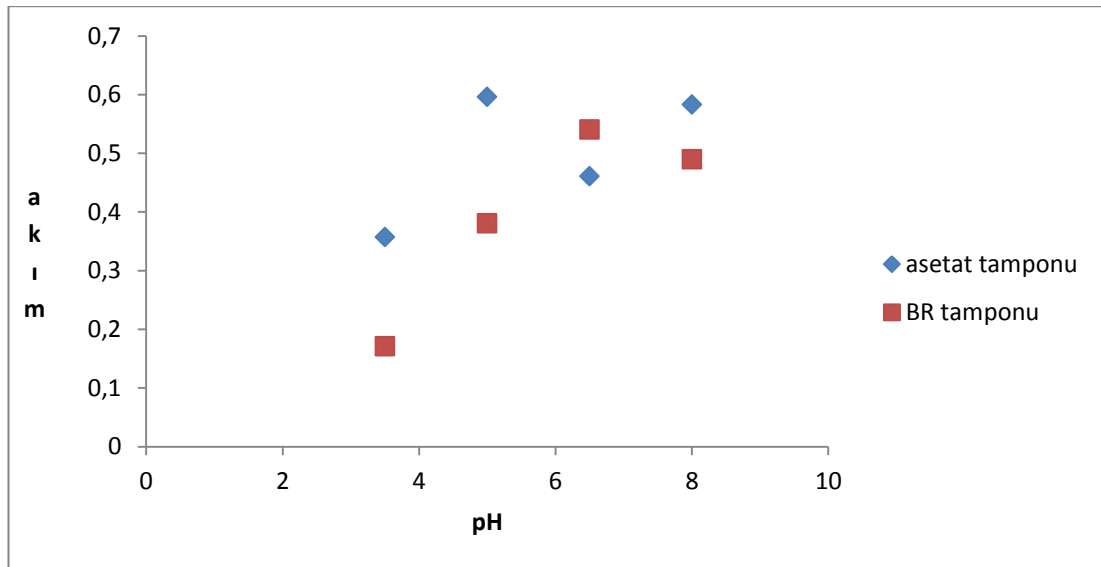
incelendi. Ortaya çıkan veriler Çizelge 4.1 ve 4.2’de gösterilmiştir.

**Çizelge 4.1.**  $2 \times 10^{-6}$  M Klozapin’in 0,2 M asetat tamponunda pik potansiyeli ve pik akımının pH ile değişimi

pH	Pik akımı( $\mu$ A)	Pik Potansiyeli (V)
3,5	0,3569	0,444
5	0,5958	0,320
6,5	0,4605	0,204
8	0,5829	0,080

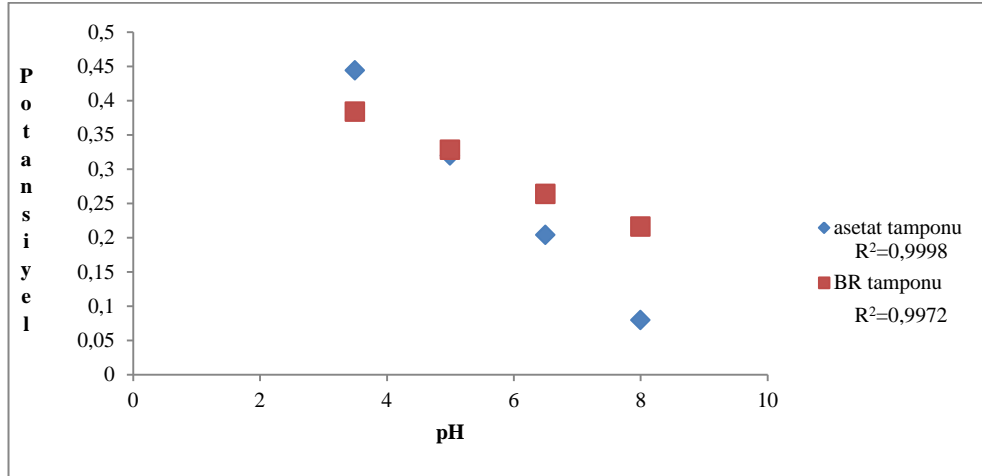
**Çizelge 4. 2.**  $2 \times 10^{-6}$  M Klozapin’in 0,04 M Britton-Robinson (BR) tamponunda pik potansiyeli ve pik akımının pH ile değişimi

pH	Pik akımı( $\mu$ A)	Pik Potansiyeli (V)
3,5	0,1709	0,384
5	0,3804	0,328
6,5	0,5401	0,264
8	0,4894	0,216



**Şekil 4.2.**  $2 \times 10^{-6}$  M Klozapin için pik akımına farklı tamponlarda pH etkisi



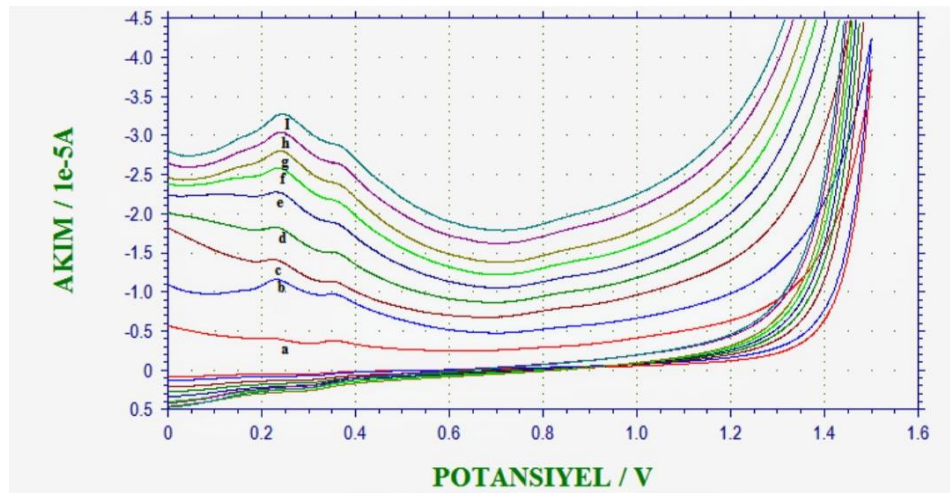


Şekil 4.3.  $2 \times 10^{-6}$  M Klozapin için pik potansiyeline pH etkisi

Çizelge 4.1 ve 4.2'den elde edilen Şekil 4.2 ve Şekil 4.3 incelendiğinde, en yüksek pik akımının asetat tamponun pH=5,00'te  $0,5958 \mu\text{A}$  olduğu görülmektedir. Bu sonuca dayanarak sonraki çalışmalar asetat tamponunda pH=5,00 seçilerek yapılmıştır.

#### 4.3. Akım Türünün Belirlenmesi

$2 \times 10^{-6}$  M Klozapin'in asetat tamponunda (pH=5,00) dönüşümlü voltametri tekniği ile 50-450 mV/s tarama hızlarındaki voltamogramları görülmektedir (Şekil 4.4).



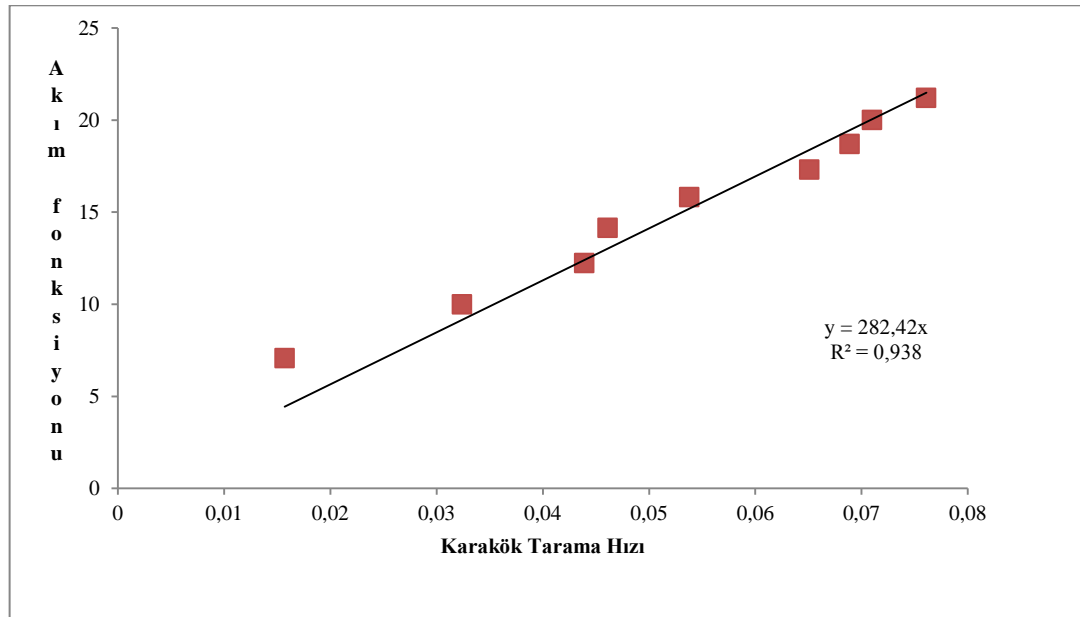
Şekil 4.4.  $2 \times 10^{-6}$  M Klozapin'in 50-450 mV/s tarama hızı aralığındaki dönüşümlü voltametri ile alınan voltamogramları; a) 50, b) 100, c) 150, d) 200, e) 250, f) 300, g) 350, h) 400, i) 450

Şekil 4.4'deki verilerden Çizelge 4.3 hazırlandı.

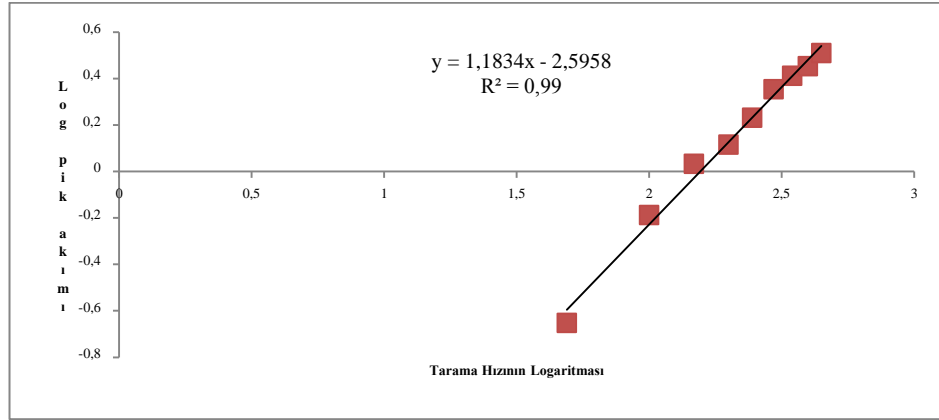
**Çizelge 4.3.**  $2 \times 10^{-6}$  M Klozapin'in asetat tamponunda tarama hızı ile akım ve potansiyel değişimi

Tarama hızı, $v$ ( $\text{mVs}^{-1}$ )	Tarama hızının karekökü, $v^{1/2}$	Tarama hızının logaritması, $\log v$	Pik akımı, $I_p(\mu\text{A})$	Pik akımın logaritması, $\log I_p$	Pik potansiyeli $E_p(\text{V})$	Akım fonksiyonu, $I_p/C \cdot v^{1/2}$
50	7,07	1,69	0,2220	-0,653	0,230	0,0157
100	10	2	0,6485	-0,1881	0,234	0,0324
150	12,24	2,17	1,077	0,032	0,238	0,0439
200	14,14	2,30	1,305	0,1156	0,240	0,0461
250	15,81	2,39	1,703	0,231	0,242	0,0538
300	17,32	2,47	2,256	0,353	0,236	0,0651
350	18,70	2,54	2,578	0,411	0,242	0,0689
400	20	2,60	2,842	0,453	0,242	0,0710
450	21,21	2,65	3,228	0,509	0,243	0,0761

Çizelge 4.3'teki değerler kullanılarak Şekil 4.5 ve Şekil 4.6 çizildi



**Şekil 4.5.**  $2 \times 10^{-6}$  M Klozapin için asetat tamponunda  $I_p/C \cdot v^{1/2}$  (akım fonksiyonu) ile  $v^{1/2}$  değişimi

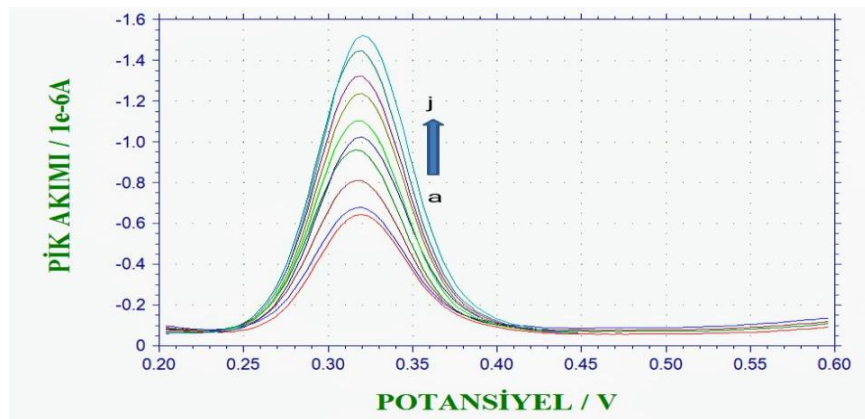


**Şekil 4.6.**  $2 \times 10^{-6}$  M Klozapin için asetat tamponunda log v-log ip değişimi

Akım fonksiyonu ve karekök tarama hızının değişim grafiğinin (Şekil 4.5) doğrusal olarak artması akımın adsorpsiyon kontrollü olduğunu gösterir (Bard ve ark., 1980). Pik akımın ve tarama hızının logaritmasına bakıldığında (Şekil 4.6) eğimin 1,1834 olarak bulunması akımın adsorpsiyon kontrollü olduğunu gösteren diğer bir kriterdir (Gosser, 1983).

#### 4.4. Analitik Çalışma Aralığının Belirlenmesi

Klozapin'in,  $1 \times 10^{-6}$ – $10 \times 10^{-6}$ ,  $1 \times 10^{-7}$ – $10 \times 10^{-7}$ ,  $1 \times 10^{-8}$ – $10 \times 10^{-8}$  M olmak üzere üç farklı derişim aralığında, asetat (pH=5,00) tamponunda DPV tekniği ile elde edilen ölçümlere göre analitik çalışma aralığı belirlendi.

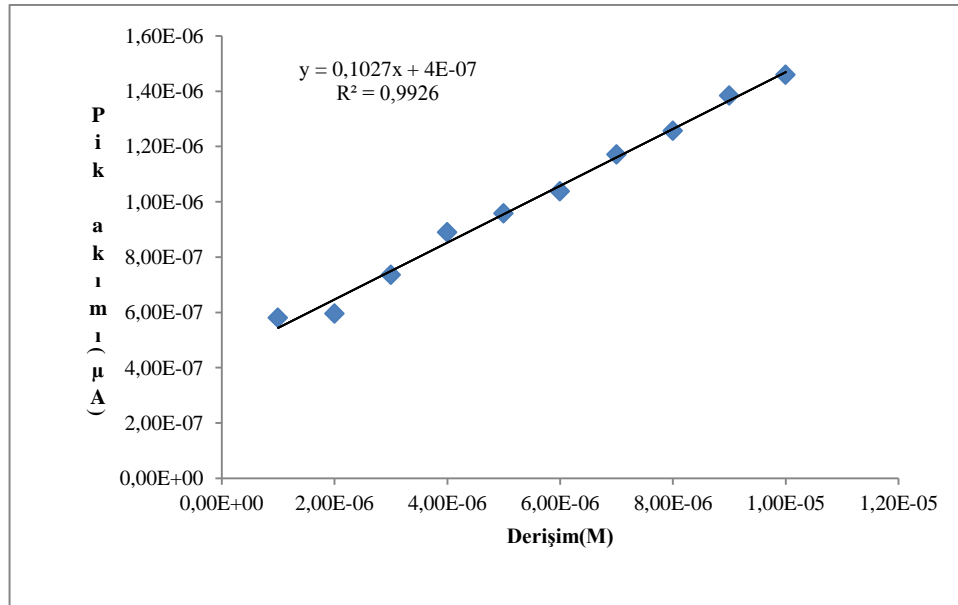


**Şekil 4.7.** Klozapin için diferansiyel puls voltametri tekniği ile  $1,0 \times 10^{-6}$ – $10,0 \times 10^{-6}$  M aralığında pik akımı-potansiyel değişimleri; a)  $1,0 \times 10^{-6}$ , b)  $2,0 \times 10^{-6}$ , c)  $3,0 \times 10^{-6}$ , d)  $4,0 \times 10^{-6}$ , e)  $5,0 \times 10^{-6}$ , f)  $6,0 \times 10^{-6}$ , g)  $7,0 \times 10^{-6}$ , h)  $8,0 \times 10^{-6}$ , i)  $9,0 \times 10^{-6}$ , j)  $10,0 \times 10^{-6}$  M

**Çizelge 4.4.** Bizmut modifiye elektrotta  $1 \times 10^{-6}$ – $10 \times 10^{-6}$  M aralıkta elde edilen pik akımlarının derişimle değişimi

Derişim (M)	Pik akımı( $\mu$ A)
$1,00 \times 10^{-6}$	$5,81 \times 10^{-7}$
$2,00 \times 10^{-6}$	$5,96 \times 10^{-7}$
$3,00 \times 10^{-6}$	$7,36 \times 10^{-7}$
$4,00 \times 10^{-6}$	$8,90 \times 10^{-7}$
$5,00 \times 10^{-6}$	$9,57 \times 10^{-7}$
$6,00 \times 10^{-6}$	$1,04 \times 10^{-6}$
$7,00 \times 10^{-6}$	$1,17 \times 10^{-6}$
$8,00 \times 10^{-6}$	$1,26 \times 10^{-6}$
$9,00 \times 10^{-6}$	$1,38 \times 10^{-6}$
$1,00 \times 10^{-5}$	$1,46 \times 10^{-6}$

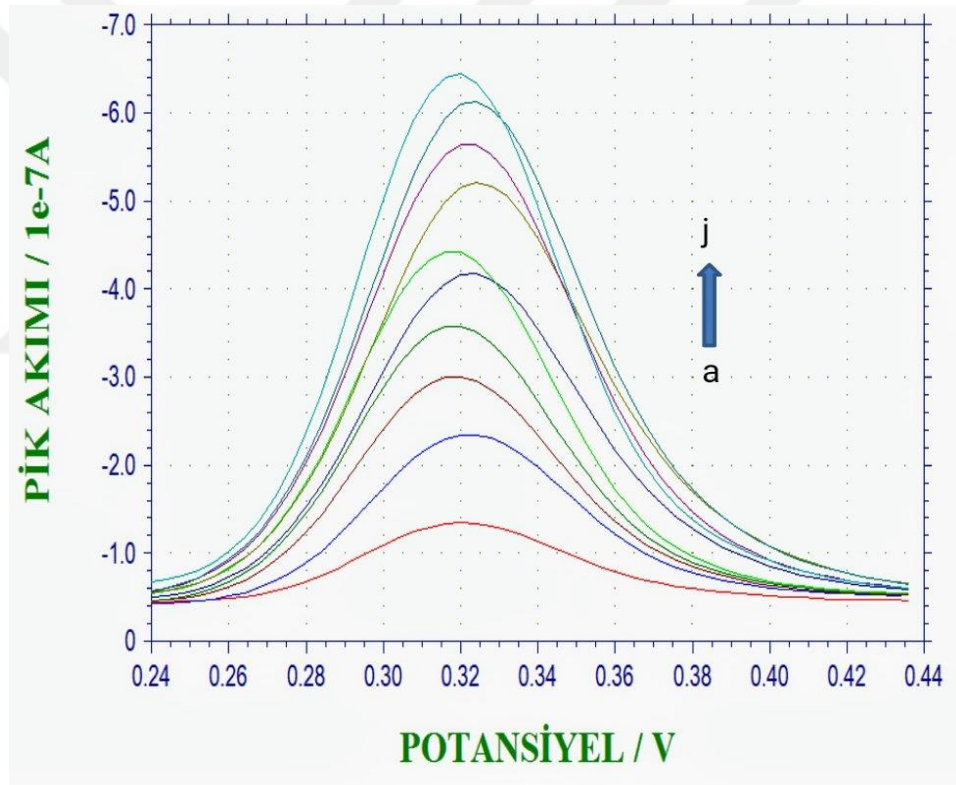
Çizelge 4.4'te belirtilen derişim ve akım değerleri kullanarak çizilen kalibrasyon grafiği Şekil 4.8'de verilmiştir.



**Şekil 4.8.**  $1,0 \times 10^{-6}$ - $10,0 \times 10^{-6}$  M aralığında Klozapin'in asetat tamponundaki (pH=5,00) pik akımı-derişim ( $i_p$ -C) grafiği

**Çizelge 4.5.**  $1 \times 10^{-6}$ – $10 \times 10^{-6}$  M aralığında ve 0,2 M asetat tamponunda elde edilen çalışma grafiğine göre analitik tayin parametreleri

Parametreler	Sonuçlar
Derişim aralığı (M)	$1 \times 10^{-6}$ – $10 \times 10^{-6}$
Eğim ( $\text{mA M}^{-1}$ )	0,10274
Eğimin standart sapması	0,00314
Korelasyon katsayısı, r	0,9963
Regrasyon standart sapması, $s_r$	$2,850 \times 10^{-8}$
Ölçüm sayısı, n	3

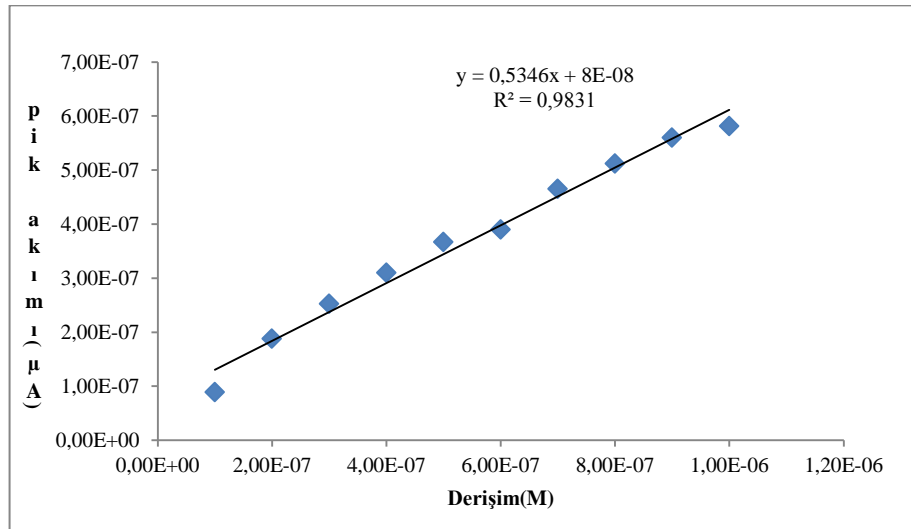


**Şekil 4.9.** Klozapin için diferansiyel puls voltametri tekniği ile  $1,0 \times 10^{-7}$ – $10,0 \times 10^{-7}$  M aralığında pik akımı-potansiyel değişimleri; a)  $1,0 \times 10^{-7}$ , b)  $2,0 \times 10^{-7}$ , c)  $3,0 \times 10^{-7}$ , d)  $4,0 \times 10^{-7}$ , e)  $5,0 \times 10^{-7}$ , f)  $6,0 \times 10^{-7}$ , g)  $7,0 \times 10^{-7}$ , h)  $8,0 \times 10^{-7}$ , i)  $9,0 \times 10^{-7}$ , j)  $10,0 \times 10^{-7}$  M

**Çizelge 4.6.** Bizmut modifiye elektrotta  $1 \times 10^{-7}$ – $10 \times 10^{-7}$  M aralıkta elde edilen pik akımlarının derişimle değişimi

Derişim(M)	Pik akımı( $\mu$ A)
$1,00 \times 10^{-7}$	$8,88 \times 10^{-8}$
$2,00 \times 10^{-7}$	$1,87 \times 10^{-7}$
$3,00 \times 10^{-7}$	$2,52 \times 10^{-7}$
$4,00 \times 10^{-7}$	$3,10 \times 10^{-7}$
$5,00 \times 10^{-7}$	$3,66 \times 10^{-7}$
$6,00 \times 10^{-7}$	$3,90 \times 10^{-7}$
$7,00 \times 10^{-7}$	$4,65 \times 10^{-7}$
$8,00 \times 10^{-7}$	$5,12 \times 10^{-7}$
$9,00 \times 10^{-7}$	$5,59 \times 10^{-7}$
$1,00 \times 10^{-6}$	$5,81 \times 10^{-7}$

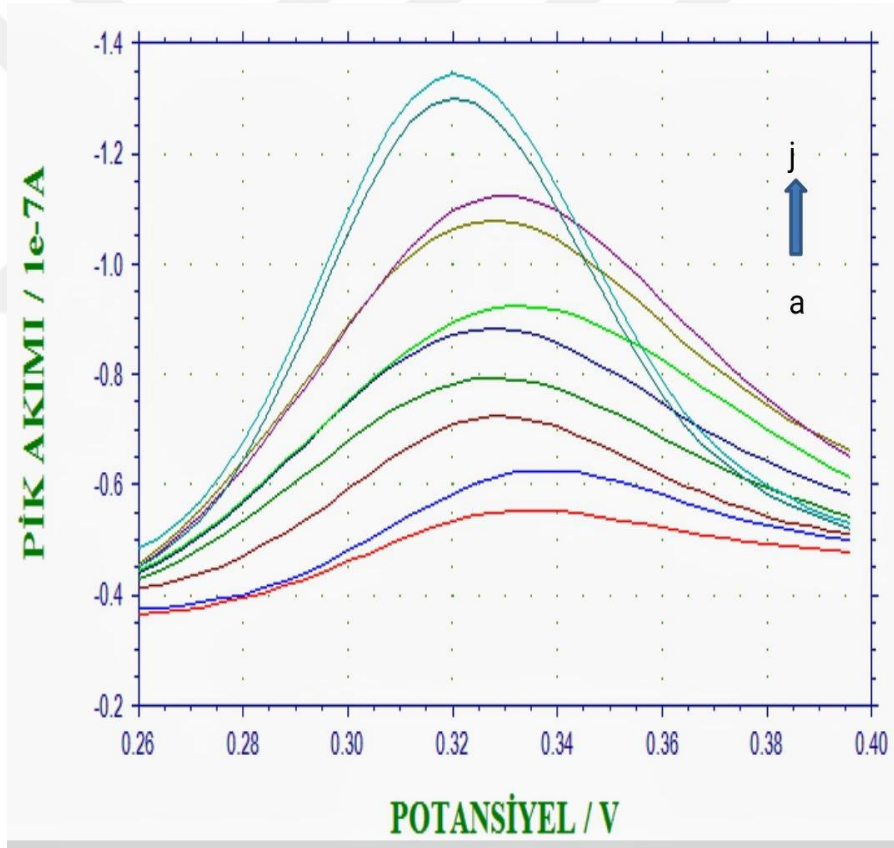
Çizelge 4.6’da belirtilen derişim ve akım değerleri kullanarak çizilen kalibrasyon grafiği Şekil 4.10’da verilmiştir.



**Şekil 4.10.**  $1,0 \times 10^{-7}$ - $10,0 \times 10^{-7}$  M aralığında Klozapin’in asetat tamponundaki (pH=5,00) pik akımı-derişim ( $i_p$ -C) grafiği

**Çizelge 4.7.**  $1 \times 10^{-7}$ – $10 \times 10^{-7}$  M aralığında ve 0,2 M asetat tamponunda elde edilen çalışma grafiğine göre analitik tayin parametreleri

Parametreler	Sonuçlar
Derişim aralığı (M)	$1 \times 10^{-7} - 10 \times 10^{-7}$
Eğim ( $\text{mA M}^{-1}$ )	0,5346
Eğimin standart sapması	0,0247
Korelasyon katsayısı, r	0,99152
Regrasyon standart sapması, $s_r$	$2,250 \times 10^{-8}$
Ölçüm sayısı, n	3

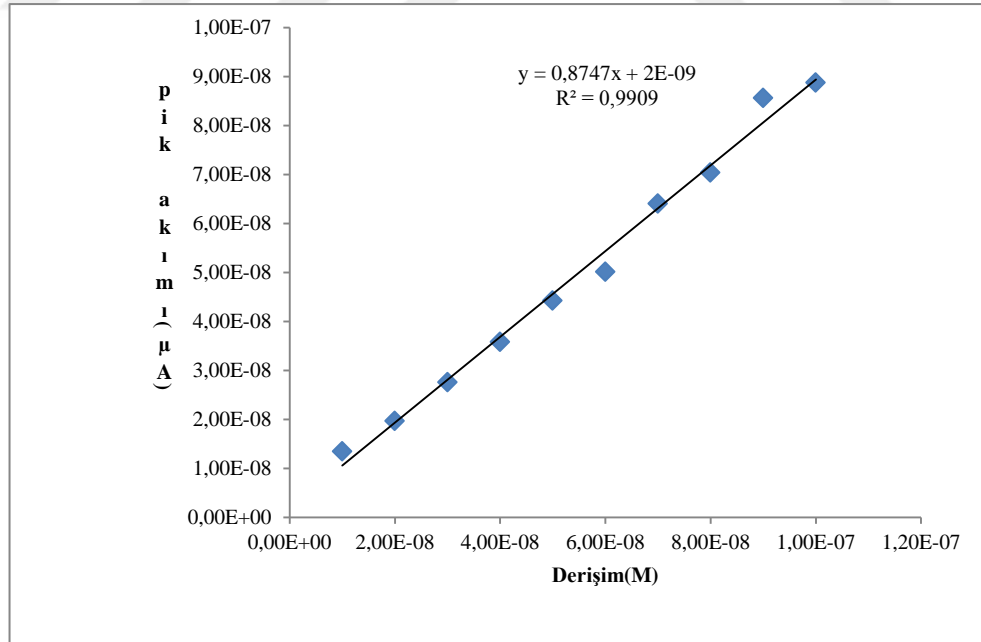


**Şekil 4.11.** Klozapin için diferansiyel puls voltametri tekniği ile  $1,0 \times 10^{-8}$ - $10,0 \times 10^{-8}$  M aralığında pik akımı-potansiyel değişimleri; a)  $1,0 \times 10^{-8}$ , b)  $2,0 \times 10^{-8}$ , c)  $3,0 \times 10^{-8}$ , d)  $4,0 \times 10^{-8}$ , e)  $5,0 \times 10^{-8}$ , f)  $6,0 \times 10^{-8}$ , g)  $7,0 \times 10^{-8}$ , h)  $8,0 \times 10^{-8}$ , i)  $9,0 \times 10^{-8}$ , j)  $10,0 \times 10^{-8}$  M

**Çizelge 4.8.** Bizmut modifiye elektrotta  $1 \times 10^{-8}$ – $10 \times 10^{-8}$  M aralıkta elde edilen pik akımlarının derişimle değişimi

Derişim (M)	Pik akımı( $\mu$ A)
$1,00 \times 10^{-8}$	$1,35 \times 10^{-8}$
$2,00 \times 10^{-8}$	$1,97 \times 10^{-8}$
$3,00 \times 10^{-8}$	$2,76 \times 10^{-8}$
$4,00 \times 10^{-8}$	$3,58 \times 10^{-8}$
$5,00 \times 10^{-8}$	$4,43 \times 10^{-8}$
$6,00 \times 10^{-8}$	$5,02 \times 10^{-8}$
$7,00 \times 10^{-8}$	$6,41 \times 10^{-8}$
$8,00 \times 10^{-8}$	$7,04 \times 10^{-8}$
$9,00 \times 10^{-8}$	$8,56 \times 10^{-8}$
$1,00 \times 10^{-7}$	$8,88 \times 10^{-8}$

Çizelge 4.8’de belirtilen derişim ve akım değerleri kullanarak çizilen kalibrasyon grafiği Şekil 4.12’de verilmiştir.



**Şekil 4.12.**  $1,0 \times 10^{-8}$ – $10,0 \times 10^{-8}$  M aralığında Klozapin’in asetat tamponundaki (pH=5,00) pik akımı-derişim ( $i_p$ -C) grafiği



**Çizelge 4.9.**  $1 \times 10^{-8}$ – $10 \times 10^{-8}$  M aralığında ve 0,2 M asetat tamponunda elde edilen çalışma grafiğine göre analitik tayin parametreleri

Parametreler	Sonuçlar
Derişim aralığı (M)	$1 \times 10^{-8} - 10 \times 10^{-8}$
Eğim ( $\text{mA M}^{-1}$ )	0,8747
Eğimin standart sapması	0,2973
Korelasyon katsayısı, r	0,9954
Regrasyon standart sapması, $s_r$	$2,7 \times 10^{-8}$
Ölçüm sayısı, n	3
Tespit limiti, LOD (M)	$6,112 \times 10^{-9}$
Alt tayin sınırı, LOQ (M)	$2,0373 \times 10^{-8}$

Şekil 4.8; Şekil 4.10; Şekil 4.12 incelendiğinde en iyi doğrusallığın gözleendiği  $10,0 \times 10^{-6} - 1,0 \times 10^{-6}$  M aralık analitik çalışma aralığı olarak belirlendi.

*LOD (tespit sınırı) ve LOQ (alt tayin sınırı) Değerinin Hesaplanması;*

Sinyal alınabilen en küçük derişim değeri olan  $5 \times 10^{-9}$  M'da 3 ölçüm alınarak ortalama ve standart sapma hesaplanmış, LOD (tespit sınırı) değeri  $3s_r/m$  formülünden ve LOQ (alt tayin sınırı)  $10s_r/m$  formülünden elde edilmiştir (Shrivastava ve ark., 2011).

#### **4.5. Klozapin'in Bizmut Modifiye Elektrotta İlaç Numunesinden Miktarının Belirlenmesi ve Geri Kazanımı**

Geliştirilen yöntem ile Leponex tabletlerinde Klozapin miktarını belirlemek için, her biri 25 mg Klozapin içeren 5 Leponex tableti tartılıp bunların ortalaması alınarak 1 tabletin miktarı 95,00 mg olarak hesaplandı. Tabletler toz haline getirilerek Leponex'in metanol içerisinde  $1 \times 10^{-2}$  M Klozapin bulunan stok çözeltisi hazırlandı. Bu çözeltiden uygun hacim alınarak  $2 \times 10^{-6}$  M Klozapin çözeltisi içeren hücre hazırlanarak, her bir hücrede üçer kez ölçüm alındı. Elde edilen akım değerleri kalibrasyon grafiğinde yerine konularak bunlara karşılık gelen derişimlerden

tabletlerdeki klozapin miktarı hesaplandı.

Geri kazanım için  $2 \times 10^{-6}$  M Klozapin içeren ilaç çözeltisi üzerine derişimi  $4 \times 10^{-6}$  M olacak şekilde etken madde ilave edildi. Bunun için 3 ayrı hücre hazırlanarak her bir hücrede üçer kez ölçüm alındı. İlave edilen etken maddenin elde edilen akım değerlerine karşılık gelen mg miktarları hesaplandı. İlave edilen Klozapin miktarı ile bulunan miktarı karşılaştırılarak Leponex tabletlerinden Klozapin'in geri kazanımı % 97,00 olarak hesaplandı (Çizelge 4.10).

Çizelge 4.10'dan da görüldüğü gibi geri kazanımın % 97,00 olarak bulunmasından, ilaç katkı maddelerinin yöntemimizi etkilemediği sonucuna varıldı.

**Çizelge 4.10.** Leponex tabletlerinde belirlenen klozapin miktarı ve Klozapin'in geri kazanımı

<b>Parametreler</b>	<b>Sonuçlar</b>
Bağıl standart sapma (%R.S.D)	1,315
İlave edilen	$6,536 \times 10^{-3}$ mg
Bulunan	$6,363 \times 10^{-3}$ mg
Geri kazanım (%)	97

## 5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, Klozapin'in elektrokimyasal yükseltgenme özelliği, bizmut kaplı camısı karbon elektrot kullanılarak, DPV ve CV teknikleri ile incelendi. Farklı pH'lardaki asetat tamponları ile (pH 3,50-8,00) alınan voltamogramlarda 0,3 V ile 0,6 V arasında yükseltgenme piki belirlendi.

Klozapin'in yükseltgenip yükseltgenmediğini araştırmak amacı ile asidik ve bazik bölgede seçilen farklı destek elektrolitlerde DPV tekniği ile voltamogramlar alındı. pH 5,00'te pik akımının daha yüksek olduğu belirlendi. Bu ön verilere göre; Klozapin'in yükseltgendiği optimum şartları belirlemek amacı ile asetat tamponunda DPV tekniği kullanarak, pik akımının ve pik potansiyelinin pH ile değişimi incelendi. Elde edilen pH- $i_p$  değişimine göre çalışma ortamı belirlendi.

Bizmut kaplı camısı karbon elektrot, camısı karbon elektrot yüzeyinin  $\text{BiCl}_3$  çözeltisi ile kaplanması sonucu hazırlandı. Hazırlanan modifiye elektrodun, iletken özellikte olduğu ve çalışılan ilaç etken maddenin yükseltgenmesini sağladığı gözlemlendi. Klozapin'in hazırlanan bu modifiye elektrottaki yükseltgenme pik akımının, camısı karbon elektrottaki akımdan daha yüksek olduğu belirlendi.

Klozapin'in modifiye elektrotta ölçülen yükseltgenme pik akımı  $21,69 \mu\text{A}$  iken camısı karbon elektrotta ise  $0,304 \mu\text{A}$  olarak belirlenmiştir. Klozapin'in, camısı karbon elektrot ve modifiye elektrotta pik akımları karşılaştırıldığında, modifiye elektrotta pik akımının  $71,35$  kat fazla olması modifiye elektrodun camısı karbona göre daha duyarlı olduğunu göstermektedir.

Ayrıca Klozapin'in ticari ilaçlarında miktarı belirlenerek, analitik tayin parametreleri LOD (tespit sınırı), LOQ (alt tayin sınırı) hesaplanmıştır. Uygulanan tekniğin doğruluğunu belirlemek için geri kazanım çalışmaları yapılmıştır.

Uygulanan voltametrik teknikler; hızlı, ekonomik ve hassas olması, az miktarda örnek ile çalışılması ve ayırma gibi zaman alıcı işlemlere ihtiyaç duyulmadan tayin

yapılabilmesi gibi avantajlarından ötürü HPLC, UV gibi spektroskopik tekniklere göre tercih edilebilir olduğu sonucuna varıldı. Ayrıca bizmut kaplı modifiye elektrotta başka ilaç aktif maddeler içinde aynı şekilde analitik tayin yöntemi geliştirilip, numune analizleri yapılabilir.



## KAYNAKLAR

- Ackenheil, M., 1989-1999. Clozapine-pharmacokinetic investigations and biochemical effects in man. *Psychopharmacology*, suppl, 32-37.
- Asbahr, D., Luiz, C.S., Vicentini, F., Oliveira, G.G., Fatibello-Filho, O., Banks, C.E., 2013. Differential pulse adsorptive stripping voltammetric determination of Nanomolar levels of methotrexate utilizing bismuth film modified electrodes. *Sensors and Actuators B*, 188, 334–339.
- Aycan, S., 1994. Polarografik ve Voltametrik Teknikler. Yıldız Teknik Üniversitesi Yayını, İstanbul, 307 s.
- Baldessarini, R.J., Frankenburg, F.R., 1991. *N Engl J Med*. Clozapine, a novel antipsychotic agent, 746-754.
- Bard, A.J., Faulkner, L.R., 1980. *Electrochemical Methods*. John Wiley and Sons, inc, New York.
- Bard, A.J., Faulkner, L.R., 2001. *Electrochemical Methods: Fundamentals and Applications*. John Wiley and Sons. Inc. New York, 833 p.
- Baron, J., Jaimez, J., Joya, M.R., Barba-Ortega, J., 2013. Bismuth Electrodes, an Alternative in Stripping Voltammetry. *Journal of Physics: Conferences Series*, 466 012025.
- Ben-Yoav, H., Chocron, S.E., Winkler, T.E., Kim, E., Kelly, D.L., Payne G.F., Ghodssi, R., 2015. An Electrochemical Micro-System for Clozapine Antipsychotic Treatment Monitoring. *Electrochimica Acta*, 163, 260–270.
- Bia, G., Borgnino, L., Ortiz, P.I., Pfaffen, V., 2014. Multivariate optimization of square wave voltammetry using bismuth film electrode to determine atrazine. *Sensors and Actuators B*, 203, 396–405.
- Bond, A.M., 1980. *Modern Polarographic Methods in Analytical Chemistry*. Marcel Dekker Inc. N.Y.
- Campestrini, I., Braga, O.C., Vieira, I.C., Spinelli A., 2010. Application of bismuth film electrode for cathodic electroanalytical determination of sulfadiazine. *Electrochimica Acta*, 55, 4970–4975.
- Can, S., 2013. Asiklovirin Poli (p-Aminobenzensülfonik Asit)-Modifiye Camı Karbon Elektrotta İlaç Formlarından Miktarının Belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Çanakkale.
- Cox, J.A., Gadd, S.E., Das, B.K., 1988. Modification of Glassy Carbon with a Stable Film Containing Iridium Oxide and Palladium. *J. Electroanal. Chem.*, 256, 199-205.

- Economou, A., Fielden, P.R., 2005. Bismuth-film electrodes: recent developments and potentialities for electroanalysis. *Trends in Analytical Chemistry*, Vol. 24, No. 4, 334-339.
- Evans, J.F., Kuwana, T., 1977. Radiofrequency Oxygen Plasma Treatment of Pyrolytic Graphite Electro Surface. *Anal. Chem.*, 49, 1632 – 1635.
- Fagan, D.T., Hu, I.F., Kuwana, T., 1985. Vacuum Heat Treatment for Activation of Glassy Carbon Electrode. *Anal. Chem.*, 57, 2759 – 2763.
- Farhadi, K., Karimpour, A., 2007. *Electrochemical Behavior and Determination* Geref, R., Peat, L.M., Pltcher, D., Robinson, J., 1993. *Instrumental Methods in Electrochemistry*. Ellis Harword Series in Physical Chemistry, London, England.
- Gosser, D.K., 1994. *Cyclic Voltametry*, VCH Publishers, Inc.
- Gökmeşe, F., 1997. *Germanyumun Eser Miktarının Tayini İçin Adsorptif Sıyırma Voltametriyle Yöntem Geliştirilmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Gökmeşe, E., 2004. *Bazı Bis-İmino-Taç Eterlerin Çeşitli Voltametrik Tekniklerle Elektrokimyasal Davranışlarının İncelenmesi*. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Gündüz, T., 2005. *Enstrümental Analiz*. Gazi Kitap Evi, Ankara.
- Hammam, E., Tawfik, A., Ghoneim, M.M., 2004. Adsorptive stripping voltammetric quantification of the antipsychotic drug clozapine in bulk form, pharmaceutical formulation and human serum at a mercury electrode. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 36, 149–156.
- Henden, E., Gökçel, H.İ., Ertaş, F.N., 2001. *Eser Analiz Yaz Okulu*, Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Analitik Kimya Anabilimdalı, İzmir, 151 –160.
- Hershenhart, E., Mc, Creey, R.L., Knight, R.D., 1984. In Situ Cleaning and Activation of Solid Electrode Surface by Pulsed Laser Light. *Anal. Chem.*, 56, 2256 – 2257.
- Hu, I.F., Karweik, D.H., Kuwata, T., 1985. Activation Ad Deactivation of Glassy Carbon Electrodes. *J. Electroanal. Chem.*, 188, 59 – 72.
- Izutsu, K., 2002. *Electrochemistry in Nonaqueous Solutions*. Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim.
- Kahn, R. S., Davidson, M., Siever, L., Gabriel, S., Apter, S., Davis, K.L., 1993. Serotonin function and treatment response to clozapine in schizophrenic patients. *Amj Psychiatry*, 150, 9.

- Kane, J., Honigfeld, G., Singer, J., Meltzer, H., 1988. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*, 45:789-796.
- Kaplan, H.I., Sadock, B.J., Grebb, J.A., 1994. *Synopsis of psychiatry*; seventh edition, New York.
- Kılıç, E., Köseoğlu, F., 1988. *Enstrümental Analiz İlkeleri (Skoog'tan çeviri)*. Bilim Kitap Evi, Ankara.
- Kılıç, E., Köseoğlu, F., 1999. *Analitik Kimya Temelleri (Skoog'tan çeviri)*. Bilim Kitap Evi, Ankara
- Lamberti, J.S., Bellnier, T., 1993. Clozapine and tardive dystonia. *J Nerv Ment Dis*, 181, 137- 138.
- Lieberman, J.A., Saltz, B.L., Johns, C.A., Pollack, S., Borenstein, M., Kane, J., 1999. The effects of clozapine on tardive dyskinesia. *BrJ Psychiatry*, 158, 503-510.
- Mashhadizadeh, M.H., Afshar, E., 2013. Electrochemical investigation of clozapine at TiO<sub>2</sub> nanoparticles modified carbon paste electrode and simultaneous adsorptive voltammetric determination of two antipsychotic drugs. *Electrochimica Acta*, 87, 816–823.
- McElroy, S.L., Dessain, E.C., Pope, H.G.Jr., Cole, J.O., Keck, P.E., Frankenberg, F.R., Aizley, H.G., Obrien, S., 1991. Clozapine in the treatment of psychotic mood disorders, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 52, 411.
- Nigović, B., Simuni, B., Hocevar, S., 2009. Voltammetric measurements of aminosalicylate drugs using bismuth film electrode. *Electrochimica Acta*, 54, 5678–5683
- Nigović, B., Jurić S., Mitrović, I., 2017. Bismuth nanoparticles-carbon nanotubes modified sensor for sulfasalazine analysis. *Talanta*, 164, 201–208.
- Özkan, S.A., Biryol, İ., Şentürk, Z., 1994. An Activation Method for Glassy Carbon Electrode. *Tr. J. Chem.*, 18: 34–38.
- Özkan, S.A., Özkan, Y., Şentürk, Z., 1998. Electrochemical Reduction of Metronidazole at Activated Glassy Carbon Electrode and Its Determination in Pharmaceutical Dosage Forms. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 17, 3299 – 3305.
- Özkan, S.A., Erk, N., Uslu, B., Yılmaz, N., Biryol, İ., 2000. Study on Electrooxidation of Cefadroxil Monohydrate and Its Determination by Differential Pulse Voltammetry. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 17, 3299 – 3305.
- Rusling, J.F., 1984. Variations in Electron-Transfer Rate at Polished Glassy Carbon Electrodes Exposed to Air. *Anal. Chem.*, 56, 575 – 578.

- Sadıkoğlu, M., 2005. Camsı Karbon ve Modifiye Edilmiş Camsı Karbon Elektrotlar Kullanarak Bazı Schiff Bazlarının Elektrokimyasal Davranışlarının İncelenmesi. Doktora Tezi. Ankara Üniversitesi, 150 s.
- Sağlıkoğlu, G., 2011. Nitroimidazol Türevi Antibakteriyel Etkili Özelliklerin İncelenmesi ve Ticari İlaç Formlarından Modifiye ve Modifiye Edilmemiş Elektrotlarda Voltametrik Teknikler İle Kantitatif Analizi. Doktora Tezi. Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Çanakkale.
- Sarıkoç, S., 2009. Kil İle Modifiye Edilmiş Elektrot Kullanarak Bazı Ağır Metallerin Voltametrik Yöntemle Tayin Edilmesi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul.
- Shearer, C.M., Christenson, K., Mujherji, A., Papariello, C.J., 1972. Peak Voltammetry at Glassy Carbon Electrode of Acetaminophen Dosage Forms. J. Pharm. Sci., 61, 1627.
- Shrivastava, A., Gupta, V.B., 2011. Methods For The Determination Of Limit Of Detection And Limit Of Quantitation Of The Analytical Methods. Chron Young Sci, 2:21-5
- Skoog, D.A., Holler F.J., West D.M., 2000. Enstrümental Analiz İlkeleri 7. Baskı. Çeviri Editörleri Esma Kılıç ve Ark., Bilim Yayıncılık – Ankara, 489 –492.
- Skoog, D.A., West, D.M., Holler, F.J., Crouch, S.R., 2004. Analitik Kimya Temel İlkeler. Editörler: Kılıç, E., Yılmaz, H., Bilim Yayınları, Ankara, 92-126.
- Skoog, D.A., West, D.M., Holler, F.J., Crouch, S.R., 2004. Analitik Kimya Temel İlkeler. Editörler: Kılıç, E., Yılmaz, H., Bilim Yayınları, Ankara, 655-703.
- Stutts, K.J., Kovach, P.M., Kuhr, W.G., Whitman, R.M., 1983. Enhanced Electrochemical Reversibility at Heat Treated Glassy Carbon Electrodes. Anal. Chem., 55, 1632 – 1634.
- Şahin, İ., 2007. Voltametrik Yöntemlerle Bor Tayini ve Uygulamaları. Doktora Tezi, Balıkesir Üniversitesi, Balıkesir.
- Şentürk, Z., Özkan, S.A., Özkan, N., 1998. Electroanalytical Study of Nifedipine Using Activated Glassy Carbon Electrode. J. Pharm. Biomed. Anal., 16: 801–807.
- Tammari, E., Nezhadali A., Lotfi, S., Veisi H., 2016. Fabrication of an electrochemical sensor based on magnetic nanocomposite Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> /β alanine/Pd modified glassy carbon electrode for determination of nanomolar level of clozapine in biological model and pharmaceutical samples. Sensors and Actuators B, 241, 879–886.
- Taylor, R.J., Humpffay, A.A., 1973. Electrochemical Studies on Glassy Carbon Electrodes. Electroanal. Chem. and Interfacial Electrochem., 42, 347 – 354.



- Thornton, D.C., Corby, K.T., Spendel, V.A., Jordan, J., Robbat, A., Rutstorm, D.J., Eros, M., Ritzler, G., 1985. Pretreatment and Validation Procedure for Glassy Carbon Voltammetric Indicator Electrodes. *Anal. Chem.*, 57, 150 – 155.
- Tjaden, U.R., Lankelma, J., Poppe, H., Muusze, R.G., 1976. Anodic Coulometric Detection with a Glassy Carbon Electrode in Combination with Reversed Phase High Performance Liquid Chromatography. *J. Chromatogr.*, 125, 275 – 286.
- Tunçel, T., Bergisadi, M., Akın, L., Otuk, G., Kuşcu, İ., 1996. In-Vitro and In-Vivo, Studies on Micro Capsules and Tabletted Micro Capsules Cephadrine, *Pharmazie*, 51, 168-171
- Tural, H., Gökçel, İ., Ertaş, F.N., 2003. Enstrümental Analiz I, Elektroanalitik Yöntemler. Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Yayınları, No: 186, İzmir.
- Türe, M., 2009. Fenilefrin Hidroklorür'ün Elektrokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi ve Ticari İlaç Formlarından Miktarının Belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Çanakkale.
- Wang, J., Hutchins, L.D., 1985. Activation of Glassy Carbon Electrodes by Alternating Current Electrochemical Treatment. *Anal. Chim. Acta.*, 167, 325 – 334.
- Wang, J., 2000. *Analytical Electrochemistry*. Second Edition, John Wiley and Sons, Inc. New York, 203 p.
- Yağmur, S., 2005. Famotidin ve Natamisin'in Voltametric Teknikler ile Elektrokimyasal Davranışlarının İncelenmesi ve İlaçlarda Kantitatif Tayinleri. Yüksek Lisans Tezi, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Çanakkale.
- Yıldız, A., Genç, Ö., 1993. Enstrümental Analiz. Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Baskı, 352.
- Yılmaz, S., 1995. O-en-N-tin Molekülü ve Bazı Komplekslerin Elektrokimyasal ve Polarografik Davranışlarının İncelenmesi. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi.
- Yılmaz, S., Biryol, İ., 1998. Anodic Voltammetry of Cefotaxime. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 17, 349 – 355.
- Yılmaz, S., 2008. Analitik Voltametri. Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Yayınları, Çanakkale.
- Yılmaz, S., 2012. *Elektroanalitik Kimya*, Kriter Yayınları, İstanbul

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

Soyadı, Adı : KURTOĞLU YİĞİT, Özlem

Uyruğu : T.C.

Doğum tarihi ve yeri : 02.10.1988 – Konya

Medeni hali : Evli

Telefon : 0 506 679 29 95

e-mail : [ozlemkurtogluigit@gmail.com](mailto:ozlemkurtogluigit@gmail.com)

### Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Lisans	Selçuk Üniversitesi/Fen Bilgisi Öğretmenliği	2011
Lise	Selçuklu Yabancı Dil Ağırlıklı Lisesi	2006

### İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2012-	23 Nisan Ortaokulu	Öğretmen

### Yabancı Dil

İngilizce