



**T.C.**

**BATMAN ÜNİVERSİTESİ  
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ  
KİMYA ANABİLİM DALI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TEK KULLANIMLIK KURŞUN KALEM  
ELEKTROT İLE AMİODARON'UN  
ELEKTROANALİTİK ÖZELLİKLERİNİN  
İNCELENMESİ VE MİKTAR TAYİNİ**

**Sülbiye DOĞAN**

**Temmuz-2024  
BATMAN**

**T.C.  
BATMAN ÜNİVERSİTESİ  
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ  
KİMYA ANA BİLİM DALI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TEK KULLANIMLIK KURŞUN KALEM  
ELEKTROT İLE AMİODARON'UN  
ELEKTROANALİTİK ÖZELLİKLERİNİN  
İNCELENMESİ VE MİKTAR TAYİNİ**

**Sülbiye DOĞAN**

**Danışman  
Prof. Dr. Abdulkadir LEVENT**

**Temmuz-2024  
BATMAN**

## TEZ KABUL VE ONAYI

Sülbiye DOĞAN tarafından hazırlanan “Tek kullanımlık kurşun kalem elektrot ile Amiodaron’un elektroanalitik özelliklerinin incelenmesi ve miktar tayini” adlı tez çalışması 18/07/2024 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Batman Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

### Jüri Üyeleri

### İmza

#### Başkan

Prof. Dr. Abdulkadir LEVENT

.....

#### Danışman

Prof. Dr. Abdulkadir LEVENT

.....

#### Üye

Doç. Dr. Funda AYDIN

.....

#### Üye

Doç. Dr. Yalçın ALTUNKAYNAK

.....

Yukarıdaki sonucu onaylıyorum.

Dr. Öğr. Üyesi Ömer Murat ÖTER  
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

## **TEZ BİLDİRİMİ**

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

## **DECLARATION PAGE**

I hereby declare that all information in this document has been obtained and presented in accordance with academic rules and ethical conduct. I also declare that, as required by these rules and conduct, I have fully cited and referenced all material and results that are not original to this work.

İmza

Sülbiye DOĞAN

Tarih:

## ÖZET

### YÜKSEK LİSANS

# TEK KULLANIMLIK KURŞUN KALEM ELEKTROT İLE AMİODARON'UN ELEKTROANALİTİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ VE MİKTAR TAYİNİ

Sülbiye DOĞAN

Batman Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü  
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Abdülkadir LEVENT

2024, 58 Sayfa

Jüri

Danışman Prof. Dr. Abdülkadir LEVENT

Doç. Dr. Funda AYDIN

Doç. Dr. Yalçın ALTUNKAYNAK

Antiaritmik bir ilaç olan Amiodaron etken maddesinin elektrokimyasal özellikleri, tek kullanımlık kurşun kalem elektrot kullanılarak BR tampon çözeltisi (pH 5.0) ortamında, kare dalga ve dönüşümlü voltametri teknikleri ile incelenmiştir. Dönüşümlü voltametri ölçümlerinde, Amiodaron'un yaklaşık +0.94 V gerilim değerinde iyi tanımlanmış tersinmez bir yükseltgenme piki verdiği gözlenmiştir. Optimize edilen cihaz parametreleri ile BR tampon çözeltisi (pH 5.0) ortamında Amiodaron için 0.125 – 6.862 µg/mL derişim aralığında doğrusal bir çalışma aralığı elde edilmiştir. Yöntemin LOD ve LOQ değerleri sırasıyla 0.027 µg/mL ve 0.089 µg/mL olarak belirlenmiştir.

Bu sonuçlar, geliştirilen elektrokimyasal yöntemin Amiodaron'un eser miktarlardaki tayini için uygun ve güvenilir bir analitik yaklaşım sunduğunu göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Amiodaron, Antiaritmik ilaç, Tek kullanımlık kurşun kalem elektrot, Voltametri

## **ABSTRACT**

### **MS THESIS**

# **INVESTIGATION OF ELECTROANALYTICAL PROPERTIES AND QUANTIFICATION OF AMIODARON WITH DISPOSABLE PENCIL ELECTRODES**

**Sülbiye DOĞAN**

**Batman University Graduate School of Natural and Applied Sciences  
Department of Chemistry**

**Advisor: Prof. Dr. Abdulkadir LEVENT**

**2024, 58 Pages**

### **Jury**

**Advisor: Prof. Dr. Abdulkadir LEVENT**

**Assoc. Prof. Dr. Funda AYDIN**

**Assoc. Prof. Dr. Yalçın ALTUNKAYNAK**

The electrochemical properties of the active ingredient Amiodarone, an antiarrhythmic drug, were investigated using a single-use lead pencil electrode in a BR buffer solution (pH 5.0) environment, using square wave and cyclic voltammetry techniques. In the cyclic voltammetry measurements, it was observed that Amiodarone exhibited a well-defined irreversible oxidation peak at approximately +0.94 V. With the optimized instrument parameters, a linear working range of 0.125 - 6.862  $\mu\text{g/mL}$  for Amiodarone was obtained in the BR buffer solution (pH 5.0) environment. The LOD and LOQ values of the method were determined as 0.027  $\mu\text{g/mL}$  ve 0.089  $\mu\text{g/mL}$ , respectively.

These results demonstrate that the developed electrochemical method provides a suitable and reliable analytical approach for the trace-level determination of Amiodarone.

**Keywords:** Amiodarone, Antiarrhythmic drug, Disposable lead pencil electrode, Voltammetry

## ÖNSÖZ

Öğrenme isteği, araştırma azmi, disiplinli ve düzenli çalışmasıyla beni etkileyen, yüksekisans tez çalışmam boyunca her fırsatta yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Abdulkadir LEVENT'e teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca tezimi geliştirmeye yönelik yaptıkları yapıcı eleştirilerden dolayı jüri üyelerime teşekkür ederim.

Deneylerim sırasında yakın ilgi ve desteğini gördüğüm Dr. Mehmet ASLAN'a teşekkür ederim.

Her konuda beni destekleyen, yanımda olan maddi manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen çok değerli anneme, babama ve kardeşlerime sonsuz teşekkür ederim.

Sülbiye DOĞAN  
BATMAN-2024

# İÇİNDEKİLER

ÖZET .....	iv
ABSTRACT.....	v
ÖNSÖZ .....	vi
İÇİNDEKİLER .....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	ix
TABLolar DİZİNİ .....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	xi
<b>1. GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
2.1. Elektrokimya.....	3
2.2. Voltametri .....	3
2.3. Polarografi .....	3
2.4. Dönüşümlü Voltametri .....	4
2.5. Puls Voltametik Teknikler.....	6
2.5.1. Normal puls voltametri .....	7
2.5.2. Diferansiyel puls voltametri .....	8
2.5.3. Kare dalga voltametri .....	9
2.6. Sıyırma Voltametri.....	11
2.6.1. Anodik sıyırma voltametri .....	11
2.6.2. Adsorptif sıyırma voltametri .....	12
2.6.3. Katodik sıyırma voltametri .....	13
2.7. Elektrokimyasal Sistemler .....	13
2.8. Voltametricde Kullanılan Çalışma Elektrotları .....	14
2.8.1. Kurşun kalem elektrot.....	19
<b>3. KAYNAK ARAŞTIRMASI .....</b>	<b>22</b>
3.1. Amiodaron .....	22
3.1.1. Etki mekanizması.....	22
3.1.2. Farmakokinetik özellikleri.....	23
3.1.3. Kimyasal yapısı.....	24
3.2. Amiodaron ile ilgili yapılan çalışmalar .....	24
<b>4. MATERYAL VE YÖNTEM.....</b>	<b>26</b>
4.1. Materyal .....	26
4.1.1. Çalışmada kullanılan malzemeler .....	26
4.1.2. Kimyasal maddeler .....	26
4.1.3. Çözeltilerin hazırlanması .....	27
4.2. Voltametric Teknik.....	27



<b>5. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA.....</b>	<b>28</b>
5.1. Amiodaron'un Elektrokimyasal Özelliklerinin Araştırılması.....	28
5.1.1. Dönüşümlü voltametri deneyleri .....	28
5.1.2. Destek elektroliti ve pH etkisi .....	30
5.1.3. Kare dalga voltametri sonuçları .....	31
5.1.4. Biriktirme parametrelerin etkisi .....	31
5.1.5. Kare dalga değişkenlerinin etkisi.....	32
5.1.6. Geliştirilen yöntemin analitik performans özelliklerinin incelenmesi.....	33
5.2. Gerçek Örnek Analizleri .....	35
5.2.1. Ampül çözeltiler .....	35
5.2.2. İdrar numunelerinin analizi.....	36
5.2.3. Girişim .....	37
<b>6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....</b>	<b>39</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>42</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>46</b>

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. (a) 1 M hidroklorik asit, (b)1 M hidroklorik asit içinde $4 \times 10^{-4}$ M $Cd^{2+}$ için polarogramlar; $E_{1/2}$ yarım dalga gerilimi temsil ederken, id sınırlayıcı akımı temsil eder4	
Şekil 2.2. Dönüşümlü voltametri ölçümlerinde gerilim- zaman uyarma sinyali.....	5
Şekil 2.3. Elektrokimyasal olarak tersinir bir redoks süreci için tipik bir dönüşümlü voltamogram .....	6
Şekil 2.4. Normal puls voltametri için uyarma sinyali grafiği .....	7
Şekil 2.5. Diferansiyel puls voltamogramı: (a) potansiyel-zaman dalga biçimi: merdiven toplamı ve senkronize pulslar (b) şematik voltamogram.....	9
Şekil 2.6. Kare-dalga voltametri parametrelerinin zaman ile değişimi .....	10
Şekil 2.7. Voltammetrik ölçümler için üç elektrotlu elektrokimyasal bir hücre .....	14
Şekil 2.8. Basit bir voltametrik çalışma elektrotu sınıflandırması .....	15
Şekil 2.9. (a) ticari kurşun kalem ve (b) kalem ucu grafit elektrotunun şematik diyagramları.....	20
Şekil 3.1. Amiodaron'un etki mekanizması (Fatima, vd. 2022) .....	23
Şekil 4.1. PGSTAT128N potansiyostat ve BASi üçlü hücre cihazı .....	26
Şekil 5.1. Tek kullanımlık kurşun kalem elektrotun BR (pH 5.0) içinde 0.682 mg/mL Amiodaron için elde edilen dönüşümlü voltamogramları (a) Üç döngülü voltamogram; (200 mV/s tarama hızı) (b) Tarama hızları (1):25 mV/s, (2): 50 mV/s, (3):100 mV/s, (4): 200 mV/s, (5):300 mV/s, (6):400 mV/s ve (7):500 mV/s.....	29
Şekil 5.2. Değişik gerilim tarama hızlarında kaydedilen tarama hızı ile akım ilişki grafikleri.....	29
Şekil 5.3. 0.136 mg/mL Amiodaron'un (a) BR destek elektrolit (pH 2.0-11.0) ve (b) farklı destek elektrolit içinde tek kullanımlık kurşun kalem elektrot üzerinde kaydedilen kare dalga eğrileri. Kare dalga değişkenler; adım gerilimi, 0.004 V; amplitüd, 0.03 V; frekans, 60 Hz.....	31
Şekil 5.4. 0.102 mg/mL Amiodaron'un BR (pH 5.0) içinde tek kullanımlık kurşun kalem elektrot yüzeyinde kaydedilen voltamogramları (a) Biriktirme gerilim aralığı (0 V- 0.7 V) ve (b) biriktirme süreleri (0- 150 s). Kare dalga değişkenleri: adım gerilimi, 0.004 V; amplitüd, 0.03 V; frekans, 60 Hz.....	32
Şekil 5.5. Tek kullanımlık kurşun kalem elektrot yüzeyinde 0.102 mg/mL Amiodaron'un BR tamponu (pH 5.0) çözeltisi içinde kaydedilen farklı (a) adım potansiyelindeki, (b) amplitüddeki ve (c) frekanslardaki kare dalga voltamogramları..	33
Şekil 5.6. Amiodaron'un farklı derişimlerinin [(1) 0.125 $\mu\text{g/mL}$ , (2) 0.624 $\mu\text{g/mL}$ , (3) 1.248 $\mu\text{g/mL}$ , (4) 1.872 $\mu\text{g/mL}$ , (5) 2.495 $\mu\text{g/mL}$ , (6) 3.119 $\mu\text{g/mL}$ , (7) 3.43 $\mu\text{g/mL}$ , (8) 4.991 $\mu\text{g/mL}$ , (9) 6.862 $\mu\text{g/mL}$ ] BR tamponu (pH 5.0) içerisinde kaydedilen kare dalga voltammogramları. Kare dalga değişkenleri: adım gerilimi, 0.005 V; amplitüd, 0.02 V; frekans, 40 Hz. ....	34
Şekil 5.7. Amiodaron'un idrar içinde farklı derişimlerinin [(1) 0.125 $\mu\text{g/mL}$ , (2) 0.624 $\mu\text{g/mL}$ , (3) 1.248 $\mu\text{g/mL}$ , (4) 1.872 $\mu\text{g/mL}$ , (5) 2.495 $\mu\text{g/mL}$ , (6) 3.119 $\mu\text{g/mL}$ , (7) 4.991 $\mu\text{g/mL}$ ] BR tamponu (pH 5.0) içerisinde kaydedilen kare-dalga voltamogramları. Kare dalga değişkenleri Şekil 5.5'de verilmiştir. ....	37
Şekil 5.8. 6.862 $\mu\text{g/mL}$ Amiodaron'un AA, UA, DP, NE, EP, P4, S ve Tes çözeltileri içerisindeki girişim çalışmasına ait voltamogramlar. Kare dalga değişkenleri Şekil 5.5'de verilmiştir.....	38

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 3.1.</b> Amiodaron'un farmakokinetiği (Fatima, vd. 2022).....	23
<b>Tablo 3.2.</b> Amiodaron' un yapısı ve genel özellikleri .....	24
<b>Tablo 3.3.</b> Amiodaron ile ilgili yapılan bazı çalışmalar .....	25
<b>Tablo 5.1.</b> Voltametrik yöntemin optimum parametreleri .....	33
<b>Tablo 5.2.</b> İdrar numunelerinde geri kazanım çalışması .....	36

## SİMGELER VE KISALTMALAR

### Simgeler

<b>E</b>	: Gerilim
<b>Ep</b>	: Pik gerilimi
<b>M</b>	: Molarite
<b>mM</b>	: Milimolar
<b>mV</b>	: Milivolt
<b>pH</b>	: Asit,Baz derecesi
<b>Pt</b>	: Platin
<b>tacc</b>	: Biriktirme süresi
<b><math>\alpha</math></b>	: Yük aktarım katsayısı
<b><math>\Delta Ep</math></b>	: Tepe-Tepe ayrımı

### Kısaltmalar

<b>ABS</b>	: Asetat tamponu
<b>BR</b>	: Britton-Robinson tamponu
<b>BSS</b>	: Bağlı standart sapma
<b>CPE</b>	: Karbon pasta elektrodu
<b>CV</b>	: Dönüşümlü voltametri
<b>DME</b>	: Damlayan cıva elektrodu
<b>DPV</b>	: Diferansiyel puls voltametri
<b>GCE</b>	: Camsı karbon elektrot
<b>HPLC</b>	: Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
<b>LC</b>	: Sıvı kromatografisi
<b>LOD</b>	: Gözlenebilirlik sınırı
<b>LOQ</b>	: Tayin alt sınırı
<b>NPV</b>	: Normal puls voltametri
<b>PBS</b>	: Fosfat tamponu
<b>PGE</b>	: Kalem grafit elektrot
<b>R</b>	: İdeal gaz sabiti
<b>SWV</b>	: Kare dalga voltametri
<b>VF</b>	: Ventriküler fibrilasyon
<b>VT</b>	: Ventriküler taşikardi

## 1. GİRİŞ

Biyolojik sıvılardaki ve farmasötik numunelerdeki ilaçların belirlenmesi ve miktarı klinik kimya, toksikolojik, doping farmasötik araştırmalarda ve incelemelerde çok önemlidir. Öte yandan ilaçların tedavi edici etkileri biyolojik sıvılardaki konsantrasyonları ile ilişkilidir. İlaç keşfinde, ilaç geliştirmede ve ilaç üretiminin kontrolünde, farmasötik araştırma sürecinde güvenilir analitik prosedürler gereklidir (Kinoshita, vd. 2003).

Farmasötik analiz, ilaç geliştirme ve üretim süreçlerindeki çeşitli aşamaları kapsayan analitik araştırmaları içermektedir. Bu analitik çalışmalar, aktif farmasötik bileşenlerin, ilaç dozaj formlarının ve nihai ilaç ürünlerinin güvenli, etkili ve yüksek kaliteli olmasını sağlaması açısından kritik öneme sahiptir.

Antiaritmik ilaçlar, kalbin ritim bozukluklarının engellenmesi, giderilmesi veya kontrol altına alınması için kullanılan ilaçlardır. Antianjinal ve antiaritmik bir ilaç olan Amiodaron, çeşitli supraventriküler ve ventriküler düzensiz kalp atışı tedavisinde kullanılır (Kayaalp, 2012). Antiaritmik ilaçların elektroanalitik incelenmesi, geniş kullanım alanı ve sağladığı olumlu etkiler bakımından önemlidir. Yapılan kaynak araştırmasına göre, etken madde Amiodaron'un HPCL (Al-Dhavaile, 1995) ve yakın IR spektrometresi (NIRS) (Jensen, vd. 1988) gibi çeşitli yöntemler tarafından belirlenebileceği bildirilmiştir.

Bu analitik yöntemlerin dışında elektrokimyasal temelli yöntemlerin kullanıldığı bazı çalışmalar mevcut olup bunlardan ilkinde; Stefan, Aboul-Enein ve Baiulescu, (1996), farmasötik çözeltilerdeki Amiodaron'u belirlemek için seçici membran elektrotlar geliştirmişlerdir. İkinci çalışmada; Liu, Goa ve Song (2006), karbon pasta elektroduyla farmasötik çözeltilerdeki Amiodaron'un tayini için adsorptif sıyırma voltametric metodu geliştirmişlerdir. Üçüncü çalışmada; Kholoshenko, Ryasenskii ve Gorelov (2006), Amiodaron'u belirlemek için tamamen katı hal iyon seçici elektrotlar kullanmışlardır. Dördüncü çalışmada; Hasanzadeh vd. (2014), Amiodaron ve Atenolol'un eş zamanlı tespiti için yeni bir manyetik sensör oluşturmuşlardır. Beşinci çalışmada ise Banan vd. (2024), gerçek örneklerde Amiodaron miktarını belirlemek için moleküler baskılı polimer ile modifiye edilmiş karbon nanofiberlere dayalı bir elektrokimyasal sensör tasarlamayı ve inşa etmeyi amaçlamışlardır.

Yapılan literatür incelemesinde, Amiodaron'un tayini için tek kullanımlık kurşun kalem elektrodun kullanıldığı herhangi bir elektrokimyasal yönteme rastlanılmamıştır.

Bu tezde antiaritmik bir ilaç olan Amiodaron için ilk kez uygulanacak olan kolay ulaşılabilir, ucuz ve yenilenebilir malzeme olarak, tek kullanımlık kurşun kalem elektrot kullanılarak elektrokimyasal özelliklerinin ve miktarının tayin edilmesi için yeni bir voltametri tekniğinin geliştirilmesi, analitik kimya alanında önemli bir adım olacağı düşünülmektedir.

Bu tez genel olarak üç aşamadan oluşmaktadır.

- İlk aşamada farklı destek elektrolitlerde geniş pH aralığında Amiodaron'un elektrokimyasal davranışının incelenmesi,
- İkinci aşamada Amiodaron için geliştirilecek olan voltametri tekniği için optimum şartların belirlenmesi,
- Üçüncü aşamada belirlenen optimum koşullar altında, önerilen voltametrik yöntem kullanılarak farmasötik ve idrar numunelerinde bulunan Amiodaron etken maddesinin kantitatif tayinlerinin gerçekleştirilmesi.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Elektrokimya**

Kimyasal tepkimelerdeki indirgenme-yükseltgenme olayları sonucunda alınan ve verilen elektronların hareketini analiz ederek maddelerin elektrokimyasal özelliklerini inceleyen bilim dalına elektrokimya denir. Elektroanalitik teknikler elektrik ve kimya arasındaki etkileşimi yani elektriksel büyüklüklerinin ölçülmesi, akım, potansiyel veya bunların kimyasal parametrelerle ilişkisi ile ilgilenir. Analitik amaçlar için elektriksel ölçümlerin bu şekilde kullanımı, çevre izleme, endüstriyel kalite kontrol, biyomedikal analiz gibi birçok alanda veri toplama ve analiz süreçlerinde önemli bir rol oynamaktadır (Wang, 2006).

### **2.2. Voltametri**

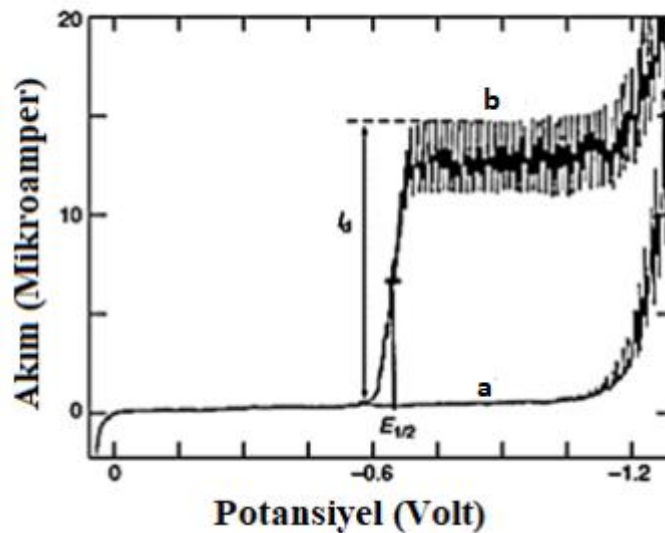
Voltametri, analitik kimya alanında kullanılan bir elektroanalitik tekniktir. Temel olarak, analitlerin tespiti veya redoks (indirgeme/oksidasyon) reaksiyonlarının mekanizma ve kinetiğinin araştırılması için elektrolitik indirgeme veya oksidasyon prensibine dayanır (Bard ve Faulkner, 2001). Akımı potansiyelin bir fonksiyonu olarak ölçer. Voltametri farklı potansiyel değerlerindeki akımı ölçerek analitin elektrokimyasal özelliklerini belirlemeye yardımcı olur. Jaroslav Heyrovsky, 1920'lerin başında sadece iki elektrot kullanarak ilk voltametri tekniğini tanıtan kişidir. Bununla birlikte, modern voltametri tekniğinde üç elektrotlu bir sistem kullanılır. Voltametrik deneylerin sonuçları genellikle uygulanan potansiyele karşı analit tarafından üretilen akıma dayanan bir voltamogram ile gösterilir (Bard ve Faulkner, 2001).

### **2.3. Polarografi**

Polarografi, bir gösterge elektrodu olarak düşen bir cıva elektrodu ile elektroliz kullanılarak akım potansiyel eğrilerinin kaydedilmesine dayanan bir elektroanalitik tekniktir. Bu elektrot türü, geniş bir katodik potansiyel aralığı ve yenilenebilir bir yüzeyi sayesinde birçok indirgenebilir bileşiğin tespiti için sıkça kullanılmaktadır. Bu klasik teknik, J. Heyrovsky tarafından 1922'de Çekoslovakya'da icat edilmiştir ve

elektroanalizin gelişmesi üzerinde büyük etkisi olmuştur. Heyrovsky 1959'da Nobel kimya ödülüne layık görülmüştür (Wang, 2006).

Geleneksel polarografide kullanılan uyarma sinyali, doğrusal olarak artan bir potansiyel rampadır. İndirgeme için, ilgili reaksiyonun gerçekleşmemesini sağlamak için başlangıç potansiyeli seçilir. Akım ölçülürken potansiyel daha sonra katodik olarak taranır. Bu akım, konsantrasyon-uzaklık grafiğinin eğimi ile orantılıdır. Yeterince negatif bir potansiyelde, analitin azalması başlar, konsantrasyon gradyanı artar ve akım hızla sınırlayıcı (difüzyon kontrollü) değerine yükselir. Bu platoda, elektrot yüzeyine ulaşan herhangi bir analit parçacığı anında bir elektron transfer reaksiyonuna girer ve maksimum difüzyon hızına ulaşır. Ortaya çıkan polarografik dalga Şekil 2.1'de gösterilmiştir. Mevcut salınımlar, bireysel damlaların büyümesini ve düşüşünü yansıtır.



**Şekil 2.1.** (a) 1 M hidroklorik asit, (b) 1 M hidroklorik asit içinde  $4 \times 10^{-4}$  M  $\text{Cd}^{2+}$  için polarogramlar;  $E_{1/2}$  yarımlar dalga gerilimi temsil ederken, id sınırlayıcı akımı temsil eder

Ortamda henüz herhangi bir elektroaktif bir madde yok iken ölçülen akıma atık akım denir. Atık akım ile sınır akım arasındaki mesafeye difüzyon akımı denir ve maddenin konsantrasyonuyla doğru orantılıdır (Wang, 2006).

#### 2.4. Dönüşümlü Voltametri

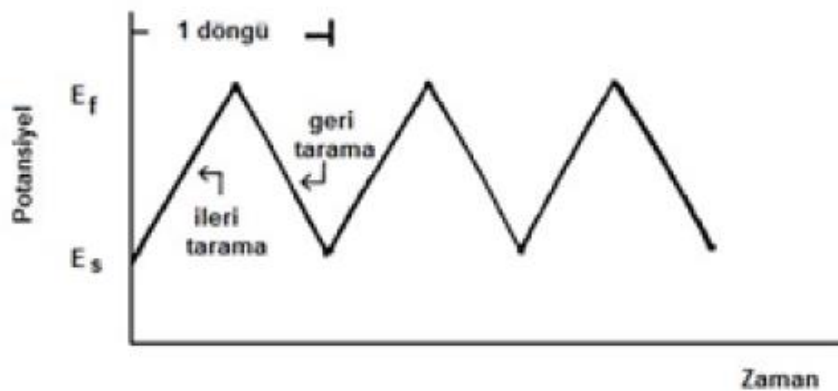
Dönüşümlü voltametri (CV), elektrokimyasal reaksiyonlarla ilgili niteliksel bilgiler elde etmek için en sık kullanılan yöntemlerden biridir. Dönüşümlü voltametrimin güçlü yanı hızlı bir şekilde önemli bilgiler sağlamasından kaynaklanır. Elektrokimyasal



reaksiyonların termodinamiği, kinetiği ve adsorpsiyon prosesleri gibi konular hakkında hızlı ve önemli bilgiler sunma yeteneği, dönüşümlü voltametrimin temel avantajları arasında yer alır (Wang, 2006).

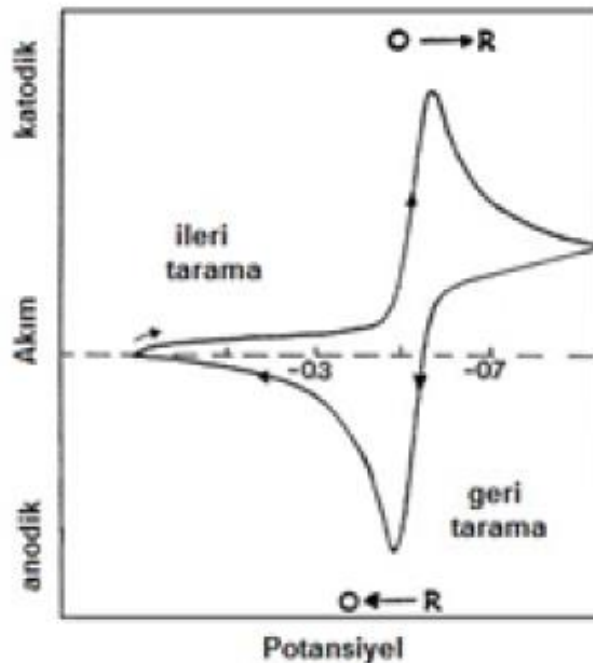
Elektrokimyasal çalışmalarda, genellikle ilk olarak dönüşümlü voltametri deneyi yapılır. Elektrokimyasal reaksiyonlar ve mekanizmalar hakkında kalitatif bilgi elde etmek için en yaygın kullanılan teknik, dönüşümlü voltametri olarak bilinir ve ayrıca formal potansiyellerin hızlı bir şekilde belirlenmesi, elektron transferinden önce veya sonra gelen kimyasal reaksiyonların tespiti veya elektron transfer kinetiklerinin değerlendirilmesi için güçlü bir araçtır. Redoks çiftlerini aramak için elektrot potansiyelinin hızla taranmasını sağlar ve elektrot yüzeylerinde meydana gelen elektrokimyasal reaksiyonların kinetiklerinin aydınlatılmasını mümkün kılar. Elektron transferi ile moleküller aynı anda etkinleştirilebilir ve sonraki kimyasal reaksiyonlar araştırılabilir (Ozkan, Kauffmann ve Zuman, 2015).

Dönüşümlü voltametri, elektrokimyasal analizler için kullanılan bir yöntemdir ve sabit bir çalışma elektrodunun potansiyelini üçgen bir potansiyel dalga formu kullanarak doğrusal olarak taramayı içerir (Şekil 2.2). İstenen bilgiye bağlı olarak tekli veya çoklu döngüler kullanılabilir. Potansiyel bir değer uygulandığında buna bağlı olarak bir akım ölçülür. Meydana gelen akım-potansiyel grafiği, döngüsel voltamogram olarak adlandırılır. Dönüşümlü voltametri, zamanla değişen birçok fiziksel ve kimyasal parametrenin karmaşık bir işlevini ifade eden bir tekniktir.



Şekil 2.2. Dönüşümlü voltametri ölçümlerinde gerilim- zaman uyarma sinyali

Şekil 2.3 'te tersinir bir redoks çifti arasında beklenen tepki, elektron transferiyle gerçekleşen bir redoks reaksiyonudur.



Şekil 2.3. Elektrokimyasal olarak tersinir bir redoks süreci için tipik bir dönüşümlü voltamogram

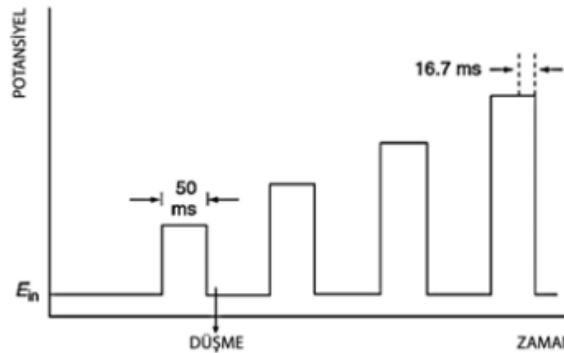
## 2.5. Puls Voltametrik Teknikler

Barker ve Jenkin tarafından tanıtilan puls voltametrik teknikler, elektrokimyasal analizlerde voltametrik ölçümlerin algılama sınırlarını düşürmeyi amaçlar. Bu teknikler redoks tepkimlerden kaynaklanan akımlar arasındaki farkı düşürdüğünden dolayı duyarlılık önemli ölçüde artmaktadır. Puls teknikleri, analitik laboratuvarlarda klasik polarografinin yerini büyük ölçüde almıştır. Bu teknikler, daha gelişmiş analiz imkanları sunarak, bilimsel araştırmalarda ve endüstriyel uygulamalarda yaygın olarak kullanılan bir analitik araç haline gelmiştir. Tüm puls teknikleri, örneklenmiş bir akım potansiyel deneyine dayanmaktadır. Bu tür potansiyel adımları, her biri yaklaşık 50 ms süren bir dizi çalışma elektroduna uygulanır. Potansiyel kademeli olarak düzenlendiğinde, şarj akımı hızla ihmal edilebilecek bir değere düşerken, faradik akım daha yavaş bir şekilde azalmaya devam eder. Böylece puls ömrünü sonundaki akımı örnekleyerek, şarj akımına karşı etkin bir ayırım elde edilir (Wang, 2006).

### 2.5.1. Normal puls voltametri

Normal puls tekniği (NPV), damlayan cıva elektrodu ile kullanılmak üzere tasarlanmış ve 1958'de Barker tarafından icat edilmiştir. Damlayan cıva elektrodun şarj akımını etkisini en aza indirmek ve böylece damla ömrünün sonuna yakın, birbirini izleyen her damlada artan genlik pulsların uygulanmasından oluşan hassasiyeti artırmak için geliştirilmiştir (Şekil 2.4).

Katı elektrotlarda, bir sonraki pulsun uygulanmasından önce elektrot yüzeyindeki başlangıç koşullarını geri yüklemek için ardışık pulslar arasında yeterli sürenin bırakılması önemlidir (Ozkan, Kauffmann ve Zuman, 2015).



Şekil 2.4. Normal puls voltametri için uyarma sinyali grafiği

Potansiyostatik yöntemde, elektrotun potansiyeli sabit bir değerde tutulurken, analitin elektrokimyasal reaksiyonları gözlenir. Pulsun genliği her düşüşte doğrusal olarak artar. Akımın puls uygulandıktan yaklaşık 40 ms sonra ölçülmesi durumunda, bu süre zarfında şarj akımının katkısı neredeyse sıfırdır. Ayrıca atım süresinin kısa olmasından dolayı difüzyon tabakası DC polarografiden daha incedir. Bu nedenle faradik akım artar. Ortaya çıkan voltamogram, değiştirilmiş bir Cottrell denklemi tarafından verilen sınırlayıcı bir akımla sigmoidal bir şekle sahiptir (Wang, 2006).

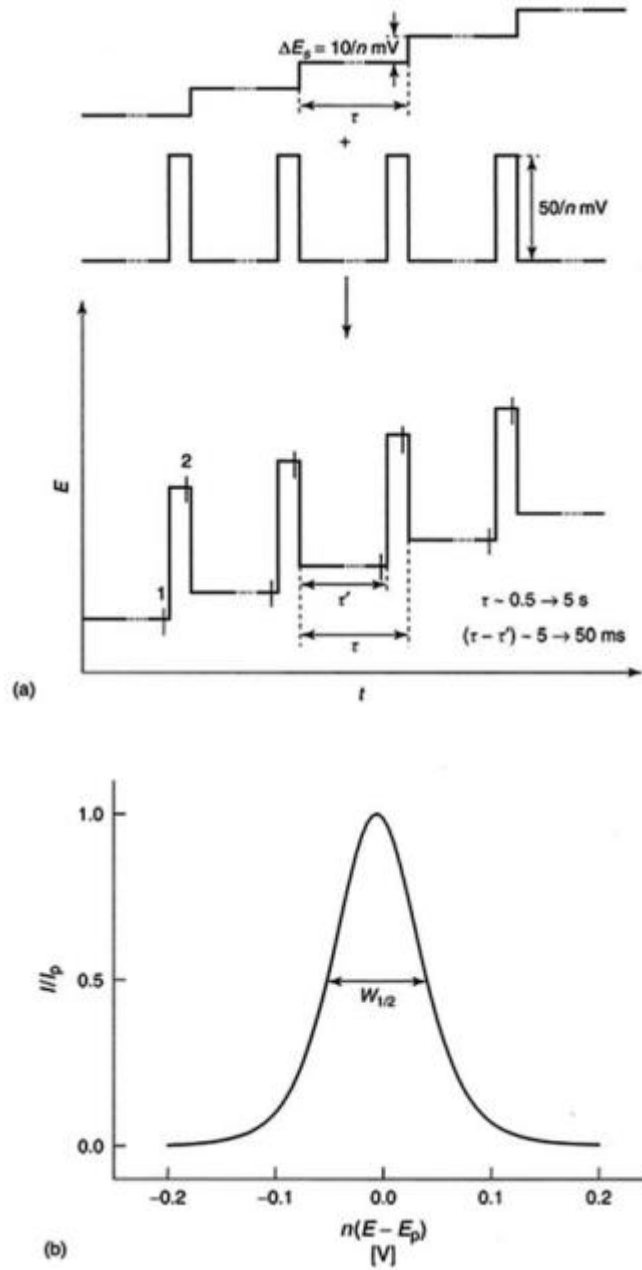
Normal puls voltametri, doğrusal taramalı voltametriden yaklaşık on kat daha hassastır. Difüzyon sınırlı maksimum akımda, normal puls voltametri tepkisi elektron transfer hızına bağlı değildir, bu nedenle elektroaktif türlerin difüzyon katsayılarının belirlenmesi için uygundur. Bu teknik ile  $10^{-6}$  M analit konsantrasyonları kolaylıkla ölçülebilir. İlk (temel) potansiyel, deney sırasında uygulandığından, bir adsorpsiyon ön dalgası gözlenebilse de adsorbe edilmiş reaksiyon ürünlerinden kaynaklanan olası yüzey

kirlenmesi sorunları azalır. Reaktan adsorbe edilirse, sigmoidal bir şekil yerine tepe şeklinde bir voltamogram elde edilebilir. Tükenme etkilerini ortadan kaldırmak için tersinmez sistemlerin normal puls voltametri için karıştırma önerilir (Ozkan, Kauffmann ve Zuman, 2015).

### 2.5.2. Diferansiyel puls voltametri

Diferansiyel puls voltametri (DPV) tekniği, eser düzeyde bulunan hem inorganik hemde organik türlerin farklı matris ortamlarında analizi için yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu voltametri tekniği akımın merdiven basamakları şeklinde uygulanmasıyla normal puls voltametri tekniğinden ayrılmaktadır. Araştırmacılar bu tekniği öncelikle çalışma elektrotun damlayan civa olduğu elektrokimyasal çalışmalarda yaygın bir şekilde kullanılmıştır. Günümüzde ise bir çok araştırmacı farklı özellikte katı elektrotun çalışma elektrotu olarak kullanıldığı araştırmalarda kullanılmaktadır.

Normal puls voltametrisinde, faradaik katkı hala büyük olduğunda, her pulsun sonuna yakın akımın örneklenmesiyle şarj akımı en aza indirilir, ancak diferansiyel puls voltametri, akımın puls uygulamasından hemen önce örneklenmesiyle normal puls voltametrisiden farklıdır (Şekil 2.5a). Bu akımı pulsun sonundaki akımdan çıkararak ve merdiven potansiyeline karşı farkı  $\Delta I$  çizerek, potansiyel ile akımdaki değişikliğin bir ölçüsü olan bir voltamogram elde edilir. Çift örneklemenin ve potansiyele karşı  $\Delta I$ 'yi temsil etmenin bir sonucu olarak, diferansiyel puls voltametri eğrileri tepe şeklindedir ve tepe yüksekliği elektroaktif türlerin konsantrasyonuyla doğru orantılıdır (Şekil 2.5b). Bu nedenle, diferansiyel puls voltametrisinde elde edilen yanıt, normal puls voltametri yanıtının türevine benzerdir. Her potansiyel pulsun sabit, küçük genlikte olması normal puls voltametrisiden farklıdır. Şekil 2.5b'deki bir diferansiyel darbe voltamogramında, tepe potansiyeli  $E_p$ ,  $E_{1/2}$  ile ilişkilendirilebilir ve  $E_p$ , sistemin tersinirliğinin veya tersinmezliğinin tanımlanması ve gösterilmesi için kullanılabilir (Ozkan, Kauffmann ve Zuman, 2015).



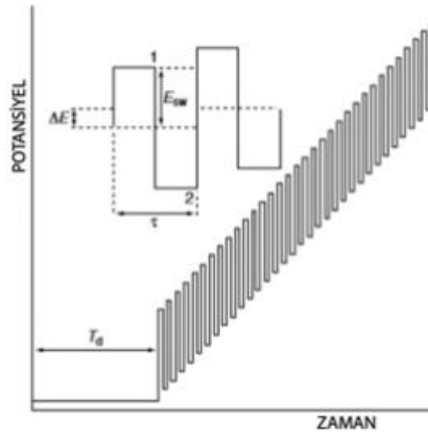
**Şekil 2.5.** Diferansiyel puls voltamogramı: (a) potansiyel-zaman dalga biçimi: merdiven toplamı ve senkronize pulslar (b) şematik voltamogram

### 2.5.3. Kare dalga voltametri

Bu voltametri tekniğinde, çalışma elektroduna uygulanan bir dalga formu olan temel merdiven potansiyeli üzerine bindirilmiş simetrik bir kare dalga kullanılarak gerçekleştirilen bir voltametri tekniğidir. Bu yöntem diferansiyel bir teknik olarak kullanılır, yani elektrot üzerindeki akım değişimlerine dayalı olarak analitik bilgiler elde edilir. Kare dalga voltametrisinde, akım her kare dalga döngüsü sırasında ileri darbenin sonunda ve geri darbenin sonunda olmak üzere iki defa uygulanır. Kare dalga

voltametrisinde yüksek modülasyon genliği kullanıldığında, ters darbeler ileri darbenin ters tepkimesine neden olabilir. Bu durum, ileri darbenin yüksek potansiyelinde oluşan ürünlerin geri darbe sırasında geriye dönerek başlangıç bileşiklerine dönüşmesi anlamına gelir. Kare dalga voltametrisindeki fark ölçümleri genellikle temel merdiven potansiyeline karşı çizilir (Şekil 2.6).

Tersinir redoks tepkimelerinde ileri, geri ve fark akımları arasındaki ilişkinin boyutsuz grafiği, gerilimin bu akımlar ile olan bağıntısından elektroaktif sistemin anlaşılmasını imkan kılmaktadır. Net akımın ileri ve geri bileşenlerinden daha büyük olması, mükemmel hassasiyetin sağlandığı bir faktördür. Elektrokimyasal reaksiyonların tersinir olduğunu ve voltametri deneylerinde hassas analitik sonuçların elde edilebilmesini sağlar; duyarlılık, diferansiyel puls polarografisinden (ters akımın kullanılmadığı) daha yüksektir. Şarj arka plan akımına karşı etkili bir ayırım ile birleştiğinde, analitik yöntemler çok düşük algılama sınırlarına ( $1.10^{-8}$  M) ulaşabilir. Bu, analiz yöntemlerinin hassasiyetini artırır ve düşük konsantrasyonlu analit maddelerinin güvenilir bir şekilde tespit edilebileceği anlamına gelir.



Şekil 2.6. Kare-dalga voltametri parametrelerinin zaman ile değişimi

Hızlı olma özelliği, kare dalga voltametrisinin en büyük avantajlarından biridir. Potansiyel dalga şeklinin hızlı bir şekilde gerçekleşmesi, elektrokimyasal reaksiyonların hızını artırır. Bu da analizin daha kısa sürede tamamlanmasını sağlar. Etkili tarama hızı ( $v$ ), kare dalga frekansı ( $f$ ) ve adım yüksekliği ( $E_s$ ) ile belirlenir. Kare dalga frekansı, saniyede gerçekleştirilen tam döngü sayısı olarak ifade edilir. Adım yüksekliği ise potansiyel tarama sırasında bir adımda meydana gelen potansiyel değişimidir. Kare

dalga frekansı ve adım yüksekliği kullanılarak etkili tarama hızı hesaplanabilir (Wang, 2006).

## 2.6. Sıyırma Voltametrisi

Sıyırma voltametrisi, düşük konsantrasyonlardaki eser metallerin tespiti ve ölçümü için kullanılan hassas bir tekniktir. Bu teknik, olağanüstü hassasiyetini, gelişmiş ölçüm prosedürleriyle birlikte etkili bir ön konsantrasyon adımının birleşimine bağlı olarak elde eder. Bu birleşim, son derece uygun bir sinyal-arka plan oranı üretir. Metaller, elektrot üzerinde önceden konsantre edildiği için algılama limitleri, çözelti fazlı voltametrik ölçümlere kıyaslandığında iki ila üç büyüklük mertebesi kadar düşebilir. Bu özelliği sayesinde, nispeten uygun maliyetli enstrümantasyon kullanılarak, çeşitli matrislerde aynı anda dört ila altı metal ölçülebilir ve konsantrasyon seviyeleri  $10^{-10}$  molariteye kadar tespit edilebilir (Wang, 2006).

Sıyırma analizi, temel olarak iki aşamalı bir tekniktir. İlk aşama veya biriktirme aşaması, metal iyonlarının küçük bir kısmının çözeltiye cıva elektrodu üzerinde elektrolitik olarak birikmesi şeklinde gerçekleşir. Bu aşama, metalleri önceden konsantre etmek amacıyla kullanılır. Bunu tortunun çözülmesini içeren sıyırma adımı takip eder. Sıyırma analizinin farklı versiyonları, biriktirme ve ölçüm adımlarının niteliğine bağlı olarak kullanılabilir (Wang, 2006).

### 2.6.1. Anodik sıyırma voltametrisi

Anodik sıyırma voltametrisi (ASV), özellikle kurşun, kadmiyum, bakır ve çinko gibi metal iyonlarının tayini için en yaygın kullanılan sıyırma analizi türüdür. Kimyasal olarak kararsız bir metal iyonunun, elektrot yüzeyi üzerindeki metale veya amalgam olarak bir cıva elektrodu içindeki metale, kontrollü, yeterince negatif bir potansiyelde azaltılmasını içerir. Tespit adımında, metal, anodik bir çözünme tepe akımına yol açan pozitif bir potansiyel tarama vasıtasıyla elektrot yüzeyinden yeniden oksidize edilir, yani “soyulur” burada, cıva durumunda M, cıva içinde amalgam olarak emilir ve diğer katı elektrot malzemelerinde elektrot yüzeyinde katı bir tabaka oluşturur. Ölçümlerden sonra elektrot, aynı deneysel koşullar altında boş bir deneyin çalıştırılmasıyla belirlenen bir süre boyunca potansiyeli yeterince pozitif bir değerde tutarak kalan metal birikintilerinden temizlenir. Pik potansiyelleri, metal oksidasyon potansiyeline bağlıdır

ve bu nedenle, pik akımı analit konsantrasyonuyla orantılı olduğundan, metal iyonlarının karışımları eş zamanlı olarak tanımlanabilir ve kantitatif olarak belirlenebilir.

Genel olarak, biriktirme potansiyeli, belirlenecek en zor indirgenen metal iyonunun yeniden oksidasyon potansiyelinden yaklaşık 0.3-0.4V daha negatiftir. Taşımayı artırmak için genellikle çözelti karıştırma veya elektrot döndürme yapılır, bu biriktirme adımının süresi numune konsantrasyonuna ve diğer gereksinimlere göre seçilir.  $10^{-7}$ – $10^{-9}$  M aralığındaki ölçümler için genellikle 1 ile 10 dakikalık süreler yeterlidir (Ozkan, Kauffmann ve Zuman, 2015).

### 2.6.2. Adsorptif sıyırma voltametri

Adsorptif sıyırma voltametri (ADSV), anodik sıyırma voltametri ve katodik sıyırma voltametrisinde (CSV) kullanılanlara benzer üç ana adım içerir. Aradaki fark, ön konsantrasyon adımının, açık devrede veya uygulanan bir potansiyel tarafından desteklenen adsorpsiyon birikimidir. Çözelti içinde adsorbe edilebilir bir metal kompleksinin veya şelatın oluşumunu mümkün kılmak için, genellikle optimize edilmiş bir pH'da, bir kompleks oluşturucu veya şelatlayıcı maddenin eklenmesini, metal kompleksinin veya şelatın adsorpsiyon ile ön konsantrasyonu takip eder. Bu adım, adsorbe edilmiş molekül, kompleks veya şelatın azaltılmasına veya oksidasyonuna neden olmak için negatif veya pozitif bir potansiyel taramanın uygulanmasını içerir. Elde edilen sıyırma pik akımları analit konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Adsorptif sıyırma voltametri yöntemlerinin duyarlılığı aşağıdaki elektrokimyasal ve kimyasal faktörlere bağlıdır:

- seçilen birikim veya adsorpsiyon potansiyeli
- kompleksler ve şelat maddelerinin ve çözelti bileşiminin seçimi
- adsorbe edilmiş bileşik ve kompleksin indirgenme veya oksidasyon potansiyeli

Bu nedenle, ayrıntılı ve dikkatle kontrol edilen potansiyel optimizasyon çalışmaları ve ilave ligand ( karmaşık oluşum durumunda) yapılmalıdır. Analiz adımı, anodik sıyırma voltametri veya katodik sıyırma voltametrisinde olduğu gibi doğrusal tarama veya puls teknikleri ile yapılabilir (Ozkan, Kauffmann ve Zuman, 2015).

Adsorptif sıyırma analizi, eser elementlere yönelik sıyırma ölçümlerinin kapsamını önemli ölçüde genişleten bir yöntemdir. Redoks aktivitelerine bağlı olarak,



adsorbe edilen organik bileşiklerin miktar tayini oksidasyon veya indirgeme yoluyla devam edebilir. Örneğin, modern adsorptif sıyırma voltametrik ve potansiyometrik yöntemler, nükleik asitlerin ultra eser seviyelerini saptamak için oldukça hassas araçları temsil eder (Wang, 2006).

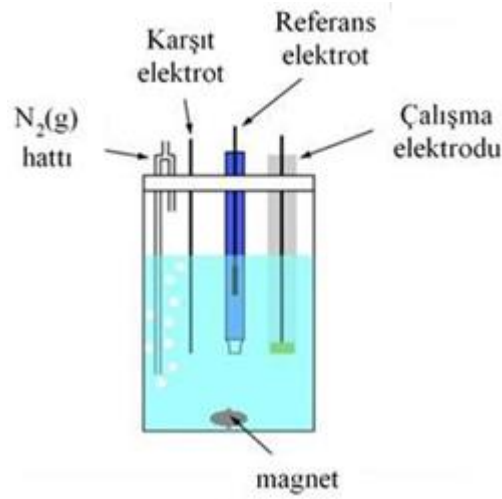
### 2.6.3. Katodik sıyırma voltametrisi

Katodik sıyırma voltametrisi (CSV), anodik sıyırma voltametrisinden farklıdır, çünkü birikim, söz konusu metalin bir bileşiğine oksidasyon ve indirgeme yoluyla sıyırma yoluyla gerçekleştirilir, yani katodik sıyırma voltametrisi, anodik sıyırma voltametrisinin ayna görüntüsüdür. Katodik sıyırma voltametrisi, bazı anyonları ve katyonları ölçmek için kullanılabilir. Bununla birlikte, katı elektrotlar bazen düşük tekrarlanabilirliğe ve düşük hassasiyete yol açabilir ve elektrot yüzeyindeki düzensizliklerin bir sonucu olarak hidroksitlerin geri dönüşü olmayan azalması meydana gelebilir. Katodik sıyırma voltametrisi, halojenür iyonları (iyodür, klorür ve bromür), selenid ve sülfid iyonları ve bir dizi organik farmasötik bileşik, nükleik asit bazları ve böcek ilaçları gibi inorganik iyonların saptanması ve belirlenmesi için kullanılmıştır. Genel olarak, yüzey doygunluğu, çalışma analitleri arasındaki etkileşimler ve diğer deneysel zorluklar gibi arayüz komplikasyonları rutin analiz için katodik sıyırma voltametrisi kullanımını sınırlandırmıştır. Ayrıca, organik ilaç aktif bileşiklerin analizi için katodik sıyırma voltametrisinin seçiciliğine ilişkin belirsizlikler mevcuttur (Ozkan, Kauffmann ve Zuman, 2015).

## 2.7. Elektrokimyasal Sistemler

Üç elektrotlu hücreler (Şekil 2.7), kontrollü potansiyel deneylerinde yaygın olarak kullanılır. Bir voltametri deneyinde kullanılan elektrokimyasal hücre genellikle üç elektrot sistemine sahiptir ve 5-50 mL'lik bir kapalı beherden oluşur. Hücrede numune çözeltisine daldırılan “çalışma”, “referans” ve “yardımcı” elektrot bulunur. Çalışma elektrotu, ilgili reaksiyonun gerçekleştiği elektrottur. Referans elektrot ise çalışma elektrodunun potansiyelini karşılaştırmak için kullanılan kararlı ve tekrarlanabilir bir potansiyel sağlar. Bu potansiyel, numune bileşiminden bağımsızdır. Potansiyel değişikliklerine karşı tamponlama, voltametri deneylerinde yaygın olarak kullanılan elektrotlarda gerçekleştirilir. Örneğin, doymuş kalomel elektrot ve gümüş

klorür elektrot gibi elektrotlarda bu tamponlama gerçekleştirilebilir. Referans elektrot, numune çözeltisinin kirlenmesini azaltmak ve elektrokimyasal reaksiyonları doğrudan etkilemeden numunedeki analitin elektrokimyasal davranışını incelemek için bir ara köprü ile numuneden izole edilebilir. Platin tel veya grafit çubuklar gibi inert iletken malzemeler, yardımcı elektrot olarak kullanılırlar (Wang, 2006).

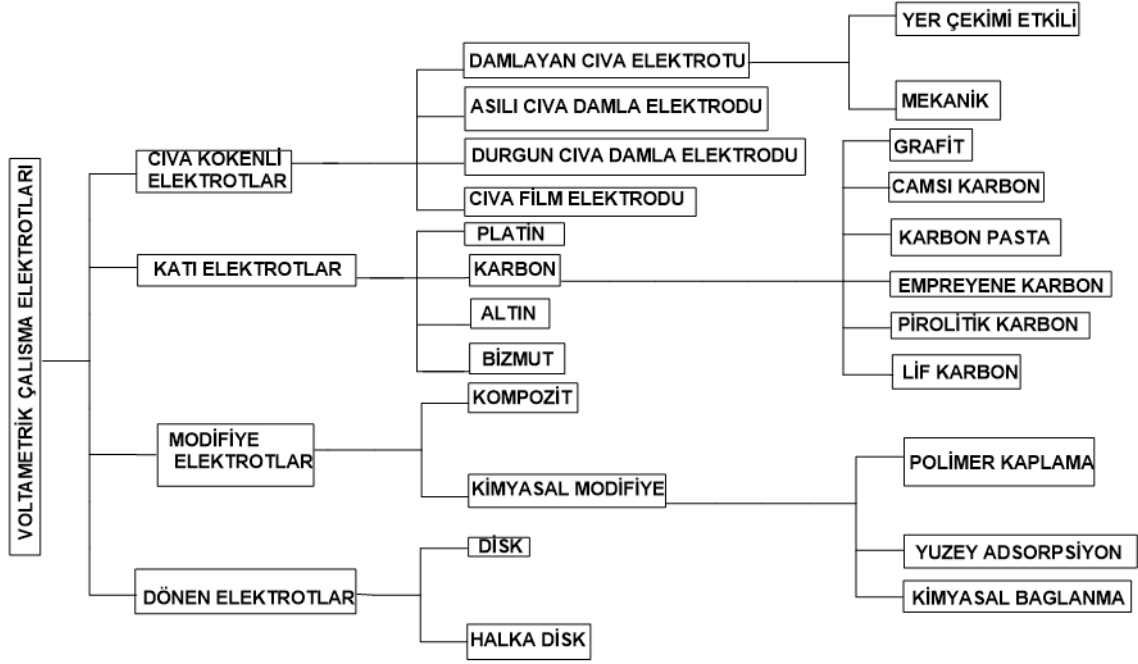


Şekil 2.7. Voltammetrik ölçümler için üç elektrotlu elektrokimyasal bir hücre

## 2.8. Voltammetride Kullanılan Çalışma Elektrotları

Çalışma elektrodun malzemesi voltammetrik yöntemin performansını büyük ölçüde etkiler. Çalışma elektrodu, elektrokimyasal reaksiyonların gerçekleştiği ve analitlerin elektrokimyasal davranışının incelendiği elektrottur. Elektrot malzemesi, ölçüm hassasiyeti, elektrokimyasal reaksiyon hızı, potansiyel penceresi ve diğer performans özellikleri üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Elektrokimyasal çalışmalarda çalışma elektrodu üzerinde elde edilen iyi bir tekrarlanabilir sinyal ile birlikte bu analitik sinyalin gürültü sinyaline oranı son derece önemlidir. Çalışma elektrotun seçiminde düşük artık akım, iyi bir iletkenlik, geniş bir gerilim çalışma aralığı, sağlamlık, kararlılık ve maliyet gibi özelliklere bakılır (Wang, 2006).

Voltammetride yaygın olarak kullanılan çalışma elektrotları Şekil 2.8'de verilmiştir.



Şekil 2.8. Basit bir voltametrik çalışma elektrotu sınıflandırması

Elektroanalitik yöntemler gelişmeye devam ettikçe, katı çalışma elektrot malzemeleri aralığı da genişlemektedir. Katı elektrotların farmasötiklerin dozaj formlarında ve biyolojik örneklerinde elektroanalizine uygulanması çok geniştir (Ozkan, Kauffmann ve Zuman, 2015).

Cıva, yüksek hidrojen aşırı gerilimi sayesinde katodik potansiyel penceresini büyük ölçüde genişleterek elektrot malzemeleri için çok çekici bir seçenek haline gelmektedir. Ayrıca, cıvanın yüksek tekrarlanabilirliği, yenilenebilirliği ve pürüzsüz yüzey özellikleri, onun elektrot malzemesi olarak kullanılması için uygun özellikler sunar. Ancak, cıva kullanımının dezavantajları da vardır. Bunlar, sınırlı anodik potansiyel aralığı (cıvanın oksidasyonu nedeniyle) ve toksisitesidir (Wang, 2006).

Cıva elektrotlarının sınırlı anodik potansiyel aralığına sahip olması oksitlenebilir bileşiklerin izlenmesi için cıva elektrotlarının faydalarını engellemiştir. Bu nedenle, genişletilmiş anodik potansiyel pencerelere sahip katı elektrotlar, analitik olarak daha ilgi çekici hale gelmiştir. Araştırmacılar en çok karbon temelli çalışma elektrotlarını kullanmışlardır. Bu elektrotları takiben platin, altın, gümüş, nikel ve bakır gibi katı elektrotlar kullanılmıştır (Wang, 2006).

**Metallik elektrotlar:** Çok farklı türde soy metaller mevcut olmakla beraber, platin ve altın, en yaygın kullanılan metalik elektrotlar olarak ön plana çıkmaktadır. Bu tür metalik elektrotlar, oldukça uygun elektron transfer kinetiği ve geniş bir anodik

potansiyel aralığı sağlamaktadır. Buna karşın, bu elektrotlardaki düşük hidrojen aşırı gerilimi, katodik potansiyel penceresinin sınırlanmasına yol açmaktadır. Yüzey oksit veya adsorbe edilmiş hidrojen katmanlarının oluşumu ile ilişkili yüksek arka plan akımları daha şiddetlidir. Bu tür filmler, elektrot reaksiyonlarının kinetiğini önemli ölçüde değiştirebilerek yeniden üretilemez verilere neden olabilir. Bu zorluklar, akış amperometrisinde yaygın olarak kullanılan bir temizleme-yeniden etkinleştirme döngüsü olan puls potansiyeli ile ele alınabilir. Puls potansiyeli, elektrot yüzeyinde bir temizleme işlemi gerçekleştirerek reaksiyonun yeniden başlatılmasını sağlar. Bu döngü, elektrotun yeniden üretilemez verilere yol açan etkilerini azaltır. Soy metaller, susuz ortamlarda genellikle ideal bir seçim olup yüzey tabakası sorununu azaltır. Altın elektrotlar, organosülfür tek tabakalarının kendiliğinden oluşumu için substratlar olarak veya eser metallerin sıyırma ölçümleri için yaygın bir şekilde kullanılır (Wang, 2006).

Bakır, nikel veya gümüş gibi diğer metaller, alkali ortamlarda ve siyanür veya kükürt bileşiklerinde, amino asitlerin veya karbonhidratların tespiti gibi spesifik uygulamalarla bağlantılı olarak elektrot malzemeleri olarak kullanılmıştır. Platin veya altın elektrotların aksine, bu elektrotlar, yüzeyde oluşan ve redoks araçları olarak hareket ettiğine inanılan yüksek değerlikli oksihidroksit türlerinin oluşumu yoluyla sabit potansiyelerde karbonhidratlar için kararlı bir yanıt sunar (Wang, 2006).

**Karbon bazlı katı elektrotlar:** Elektroanalizde geniş bir kullanım alanına sahiptirler. Bunun nedeni, bu elektrotların geniş potansiyel penceresi, düşük arka plan akımı, zengin yüzey kimyası, düşük maliyeti ve kimyasal inertliği gibi avantajlara sahip olmalarıdır. Ayrıca, çeşitli algılama ve analiz uygulamalarına uygunlukları da önemli bir faktördür. Ancak, metal elektrotların yüzeyinde gerçekleşen elektron transfer hızı karbon elektrotlarından daha hızlıdır. Elektron transfer hızı çalışma elektrotu yüzeyine bağlıdır. Bu yüzden karbon elektrotlarında yapı-reaktivite ilişkisini anlamak amacıyla birçok araştırma gerçekleştirilmiştir. Genel olarak karbon elektrot yüzey malzemesi  $sp^2$  hibritleşmesine sahiptir. Bununla birlikte, bu malzemelerin yüzeylerinde kenar ve bazal düzlemler arasında nispi yoğunluk açısından farklılıklar gözlenir. Grafit malzemelerin kenar yüzeyleri, bazal düzlemlerine kıyasla elektron transferi, adsorpsiyon ve diğer kimyasal süreçler için daha reaktiftir. Kenar-baz düzlem oranı farklı olan grafit malzemeler, belirli redoks reaksiyonlarında değişen elektron transfer kinetiği sergiler. Grafit kenar yüzeylerinin varlığı, istenmeyen yüksek arka plan akımlarına da katkı sağlayabilir. Karbon elektrotların elektrokimyasal reaktivitesi, yüzey mikro yapısının yanı sıra temizlik ve yüzey fonksiyonel grupları gibi diğer

faktörlerden de etkilenir. Çeşitli elektrot ön işlem prosedürleri, elektron transfer oranlarını arttırmak için önerilmiştir. Karbon tipinin ve ön işlem yönteminin, analitik performans üzerinde önemli bir etkisi vardır. En yaygın kullanılan karbon elektrot malzemeleri, camsı karbon, karbon macunu, karbon fiber, serigrafi karbon şeritler, karbon filmler ve çeşitli karbon kompozitleridir (Wang, 2006).

**Camsı karbon elektrotlar:** Camsı karbon elektrot (GCE), mükemmel mekanik özellikleri, yüksek elektriksel iletkenliği, geniş kullanım potansiyeli, kimyasal dayanıklılığı ve tekrarlanabilir performansı sayesinde çok popüler hale gelmiştir. Bu malzeme, önceden şekillendirilmiş bir polimerik (fenolformaldehit) reçine gövdesinin, inert bir atmosferde uygulanan özenli bir ısıtma işlemi ile üretilir. Bu kontrollü ısıtma işlemi sayesinde, camsı karbon malzemesinin benzersiz özellikleri elde edilir (Adams, 1969). Camsı karbon üretimindeki karbonizasyon adımı, 300-1200°C sıcaklık aralığında son derece yavaş bir şekilde gerçekleşir. Bu kontrollü ısıtma işlemi sayesinde, oksijen, azot ve hidrojen elementleri malzemedan uzaklaştırılır. Sonuçta, camsı karbonun iç yapısı, çapraz bağlı, grafit benzeri ince tabakaların karmaşık ve düzensiz bir örgüsünden oluşur. Bu yapısal özellikleri, camsı karbonun mükemmel mekanik, elektriksel ve kimyasal dayanıklılık özelliklerini sağlar. Camsı karbon elektrotların ön işlem aşaması genellikle aşamalı parlatma işlemi ile gerçekleştirilir. Bu parlatma işlemi, gitgide daha ince alümina parçacıkları (0.05 mikrometre çapına kadar) kullanılarak gerçekleştirilir. Bu sayede, camsı karbonun yüzeyi yüksek derecede parlak ve ayna benzeri bir görünüm kazanır. Elektrotu kullanıma hazırlamak için, son olarak deiyonize su ile durulanması gerekmektedir. Buna ek olarak, camsı karbon elektrotlarının performansını daha da arttırmak için çeşitli aktivasyon adımları da uygulanabilir. Bunlar; elektrokimyasal, kimyasal, ısıtma veya lazer işlemleri olabilir. Bu ek aktivasyon aşamaları, elektrotun özellikleri üzerinde olumlu etki yapmaktadır. Camsı karbon elektrotların elektrokimyasal performansını artırmak için uygulanan aktivasyon teknikleri, elektron transfer kabiliyetini, yüzey temizliğini ve oksijen içerikli aktif grup yoğunluğunu geliştirerek etkili olmaktadır. Bu iyileşmeler, elektrotun verimini ve kullanım alanlarını genişletmektedir (Wang, 2006).

**Karbon pasta elektrotları:** Su ile karışmayan iletken olmayan organik bağlayıcılarla karıştırılmış grafit tozundan oluşur. Bu elektrotlar kolay yenilenebilir ve değiştirilebilir, düşük maliyetlidir ve çok düşük arka plan akımı sergiler. Bu özellikleri nedeniyle, elektrokimyasal analizler ve sensör uygulamaları için tercih edilen bir seçenektir. Çeşitli yapışkan sıvılar kullanmak mümkündür, ancak uçuculuk, saflık ve

ekonomi gibi faktörler, kullanılabilir sıvı sayısını birkaç seçeneğe indirmektedir. En çok kullanılan sıvı kaynaştırıcı olarak mineral yağ (nujol) dır. Elde edilen pasta karışımı, elektriksel iletkenliği arttırarak, elektron transfer hızlarını ve arka plan akım katkılarını azaltmak suretiyle, elektrot reaktivitesini belirgin şekilde etkilemektedir. Yapışkan sıvının kullanılmaması durumunda, kuru grafit elektrotları çok yüksek elektron transfer hızlarına sahip olabilmektedir. Bu hızlar, metalik yüzeylerdekine oldukça yaklaşabilmektedir. Buna karşın, giderek daha popüler hale gelen karbon macun elektrotlarının davranışları tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu elektrotlarda gözlemlenen elektrokimyanın bir kısmının yapıştırma sıvısı tabakasının elektroaktif madde tarafından geçirgenliğini içermesi mümkündür. Karbon macunu, uygun modifiye edici kısımların dahil edilmesi için uygun bir matrisi temsil eder (Wang, 2006).

Değiştirici grafit/bağlayıcı macunu ile karıştırılır. Enzim içeren karbon macunları, reaktifsiz biyosensörlere hızla yanıt vermektedir. Karbon macun elektrotların bir dezavantajı, organik bağlayıcı bileşenlerinin, belirgin miktarda organik çözücü içeren solüsyonlarda çözünme eğilimidir. Buna karşın, serigrafi teknolojisi kullanılarak üretilen iki boyutlu karbon kompozit elektrotlar, grafit parçacıkları, polimerik bir bağlayıcı ve diğer katkı maddeleri içeren karbon mürekkepler aracılığıyla hazırlanabilmektedir (Wang, 2006).

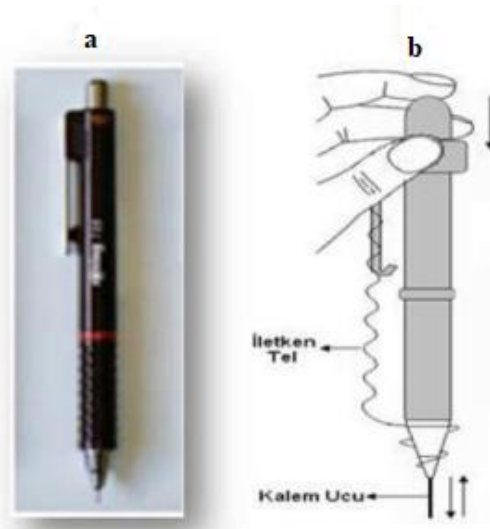
***Karbon fiber elektrotlar:*** Ultramikroelektrotlara artan ilgi, karbon fiberlerin elektro-analitik uygulamalarda yaygın kullanımına yol açmıştır. Bu malzemeler, yüksek mukavemetli kompozit, polimer tekstil pirolizi veya kimyasal buhar biriktirme yöntemleriyle üretilir. Üretim sürecine bağlı olarak, düşük, orta ve yüksek modüllü karbon fiber tipleri elde edilebilir. Orta modüllü karbon fiberler, iyi düzenlenmiş grafit yapısı ve düşük gözenekli yapısı nedeniyle, elektrokimyasal uygulamalar için en uygun seçenektir. Bu özellikleri, elektron transferini iyileştirerek ve hassas ölçümler yapılmasını sağlayarak avantaj sağlar. Karbon fiber elektrotların ultramikroelektrot uygulamalarındaki popülaritesi, üretim yöntemleri, mikroyapı ve elektrokimyasal performansları ile ilgilidir. İyileştirilmiş elektron transfer performansı, özellikle “hafif” ve “güçlü” elektrokimyasal aktivasyonlar veya ısıl işlem olmak üzere çeşitli elektrot ön işlemleri ile elde edilebilir. Elektroanalitik uygulamaların çoğu, istenen radyal difüzyonu sağlayan 5-20 µm çaplı liflere dayanır. Bu tür lifler tipik olarak epoksi yapıştırıcı ile çekilmiş bir cam kılcalın ucuna monte edilir ve silindirik veya disk konfigürasyonlarında kullanılır. Karbon yüzeyinin epoksi ile kirlenmesini engellemek için önlemler alınmalıdır. Karbon fiber mikro-elektrotların ana avantajı, beynin hücre

dışı boşluğunda nörotransmitter salınımının saptanması gibi çeşitli mikro çevrelerde anodik ölçümler için çok çekici hale getiren küçük boyutlarıdır. Nanometre boyutunda karbon fiberler, elyafın alev içinde veya iyon ışını altında dağlanmasıyla hazırlanabilir (Wang, 2006).

**Elmas elektrotlar:** Elmasın kendisi yalıtkan olmasına rağmen, bor katkılı elmas (BDD) film elektrotlar elektrokimyasal ölçümler için önemli bir alternatif sunar. Yarı iletken ve yarı metalik özellikleri, bu malzemelerin elektrokimyasal cihazlarda ve proseslerde kullanımını mümkün kılar. Örneğin,  $0.01 \Omega \cdot \text{cm}$ 'den daha düşük özdirençlere yol açan  $10^{21} \text{ cm}^{-3}$  kadar yüksek bor doping seviyeleri elde edilmiştir. Kimyasal buhar biriktirme ile üretilen bor katkılı elmas film elektrotları, sahip oldukları çekici özellikler nedeniyle çok yoğun bir şekilde araştırılmış ve geliştirilmiştir. Bu özellikler, onları elektrokimyasal uygulamalar için önemli bir tercih haline getirmektedir. Bu özellikler arasında geniş bir işlevsel pencere, düşük ve istikrarlı arka plan akımları, uygun sinyal-gürültü oranı, organik bileşiklerin önemsiz adsorpsiyonu (yani, kirlenmeye karşı direnç ve oldukça kararlı bir tepki), herhangi bir ön işlem gerektirmeden iyi elektrokimyasal reaktivite, çözünmüş oksijene karşı düşük hassasiyet ve aşırı dayanıklılık bulunmaktadır (Wang, 2006).

### 2.8.1. Kurşun kalem elektrot

Çalışma elektrotları olarak uygulanan kalem grafit uçları, kalem grafit elektrotları (PGE) olarak adlandırılır. İlk raporlar 50'li / 60'lı yıllara dayanır. Herkes tarafından günlük olarak kullanılan bir kalem, taşınabilir, düşük maliyetli ve dünyanın her yerinde çeşitli çaplarda uzunluklarda bulunan basit bir grafit materyaldir. Grafit kalemler uzun zamandır yazma amacıyla kullanılmaktadır. Ancak, 1997 yılı sonlarında, grafit kalemler ucuz, kolay erişilebilir ve yenilenebilir elektrot özellikleri ile de tanımlanmaya başlamışlardır. Yani, grafit kalemlerin elektrotlarda kullanılacak uygun ve sürdürülebilir malzemeler olduğu keşfedilmiştir. Şekil 2.9a'da ticari kurşun kalem ve Şekil 2.9b'de kalem ucu grafit elektrotunun şematik diyagramları sunulmuştur.



**Şekil 2.9.** (a) ticari kurşun kalem ve (b) kalem ucu grafit elektrotunun şematik diyagramları

Temel olarak, hafif kuvvet uygulayarak pul pul dökülme işlemi ile çok sayıda substrat üzerinde kil parçacıklarının artı sokulması ile üretilen bir grafit nanokompozitidir. Grafit takviyeli karbon elektrotlar, doğal grafitin (yaklaşık %75-80) organik bağlayıcı (%13) ve yağ (%8) ile karıştırılmasıyla hazırlanır. Bu grafit karışımı, 100-300°C sıcaklıkta şekillendirilir ve dehidre edilir, ardından 1000°C'de sinterlenir. Yani, bu elektrotlar grafit, bağlayıcı ve yağ bileşenlerinin belirli sıcaklık ve işlemler aracılığıyla bir araya getirilmesiyle üretilmektedir. Grafit takviyeli karbon elektrotların üretimi, deformasyonu önlemek için inert gaz atmosferinde gerçekleştirilir. Küçük boyutlu, yüksek iletken grafit takviyeli karbon kalem uçları, iletken olmayan kil parçacıklarının varlığına rağmen, grafit yığın parçacıklarından oluşan çok sayıda grafen tabakasından meydana gelmektedir. Bu yapı sayesinde, kalem uçlarının yüksek iletkenlik özelliği korunmaktadır. Avrupa gelenek harf S skalasına göre kalemler üzerinde lekelenen H (sertlik) ve B (Karanlık, siyahlık) harfleri 9H'dan (en sert) 8B'ye (en yumuşak) kadarki sertliğin ve siyahlığın derecesini gösterir. B tipi uçlar çok miktarda grafit içerir ve daha yumuşaktır, ve daha sert olan H tipi uçların çok miktarda uçları vardır, ancak HB tipi kalem uçları grafitin aynı kısımlarını barındırır. PGE'nin yüzey özellikleri ve bozulma derecesi gibi yapısal özellikler ve iyon değişimi üzerinde kilin önemli bir etkisi vardır Yapılan çalışmalar, HB kurşun kalem grafit elektrotunun, diğer karbon bazlı elektrotlarla benzer elektron transfer davranışları sergilediğini göstermektedir. Bu sonuç, HB kurşun kalem elektrotunun, daha pahalı ticari karbon elektrotlara kıyasla, elektrokimyasal ölçümler için ucuz ve tek kullanımlık bir sensör olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Bu tür kolayca polarize edilebilir elektrotlar,



elektriksel iletkenlikleri, ucuz, küçük boyutları ve her yerde bulunmaları nedeniyle elektrokimyacılar için umut verici bir araç haline gelmiştir. Çeşitli örneklerde farklı analitlerin miktarını belirlemek için, çeşitli voltametrik tekniklerde tek kullanımlık kurşun kalem çalışma elektrot olarak kullanılır ve iyi tanımlanmış voltametrik pikler üreten tekrarlanabilir sinyaller üretir. Diğer bir kez kullanılmış tek kullanımlık katı elektrotlar tek kullanımlık malzemelerle üstesinden gelinebilecek yüzey yenileme sınırlamalarına sahiptir. Ayrıca, her çalışma için yenilenebilir bir yüzey sunan kalem grafit elektrot, daha zahmetli olan cila işleminden daha basit ve kolaydır (Annu, vd. 2020).

Kurşun kalem elektrotları, camsı karbon elektrotlara göre daha yüksek hassasiyet, daha dar ve daha keskin pikler, daha düşük birikim süresi, gerçek örneklerde doğrudan uygulama açısından, birçok avantajı vardır. Camsı karbon elektrotlardan daha fazla, ilaç miktarının belirlenmesi için umut verici bir araç haline gelmiştir. Farklı çalışmalara dayanarak, çeşitli polimerler, metal oksit ve diğer imalat malzemeleri ile imal edilmiş kalem grafit yüzeyinin, sebzeler, insan serumu, yiyecek, içecek, endüstriyel, kanalizasyon ve çeşitli çevre örnekleri gibi çeşitli gerçek numune çözeltilerindeki biyomoleküllerin hassas izlenmesi için verimli bir şekilde uygulanabileceği gözlenmiştir. Bu elektrotların diğer avantajları, hedef moleküllerin çözeltiden elektrokimyasal olarak tanınmasına yönelik seçiciliğidir. Kurşun kalem grafit elektrotun elektrokimyasal reaktivitesi, iyi yapılandırılmış adsorpsiyon özellikleri, geniş potansiyel penceresi, yüksek mekanik sertliği, ucuz ve ekonomik olması, düşük arka plan akımı ve kolayca modifiye edilebilmesi, onu yüksek kaliteli çalışma elektrotları haline getirmektedir (Levent, Yardım ve Şentürk, 2009; Levent, vd. 2011; Levent, 2017; Levent ve Önal, 2018a, 2018b; Annu, vd. 2020; Önal ve Levent, 2023; Atay, Önal ve Levent, 2023; Kiliç, vd. 2023; Aslan, Aydın ve Levent, 2023).

### 3. KAYNAK ARAŞTIRMASI

Tez çalışmasının bu kısmında ilaç etken maddesi Amiodaron ile ilgili temel bilgiler verilmiştir. Daha sonra ilaç etken maddesi üzerinde yapılan analitik çalışmalar kısaca özetlenmiştir.

#### 3.1. Amiodaron

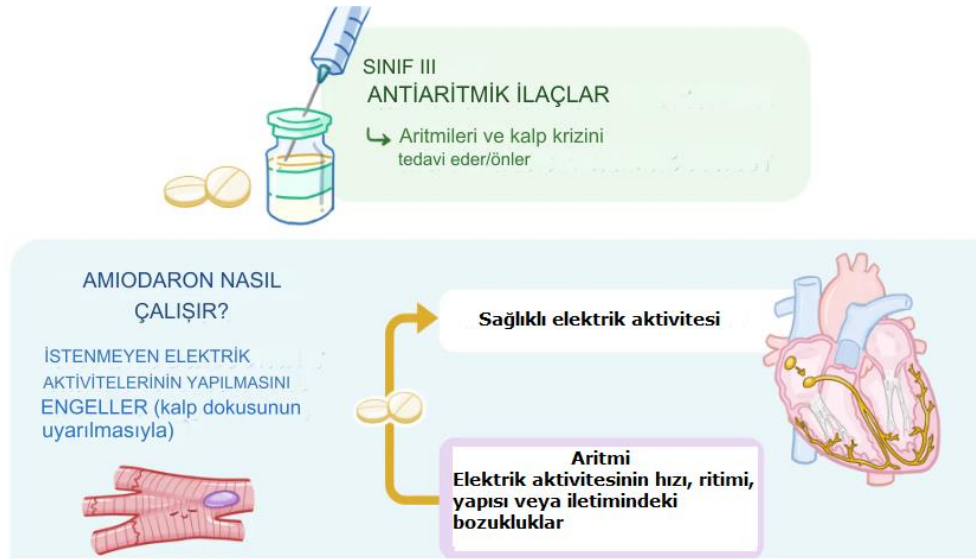
Amiodaron, 1960'ların başında koroner vazodilatasyon (kan damarlarının genişlemesi) özelliği ve kardiyak oksijen ihtiyacını azaltması nedeniyle, anjina pectoris (göğüs ağrısı) tedavisi için bir seçenek olarak geliştirilmiştir. Bununla birlikte, ilacın belirgin antiaritmik (düzensiz kalp atışını önleyici) etkileri öne çıkmış ve kullanımını daha çok bu yönde yönlendirilmiştir. Amiodaron, ventriküler taşikardi (VT), ventriküler fibrilasyon (VF) ve geniş kompleks taşikardi dahil olmak üzere çeşitli düzensiz kalp atışlarını tedavi etmek ve önlemek için yaygın olarak kullanılan III. sınıf antiaritmik bir ilaçtır (Fatima, vd. 2022).

##### 3.1.1. Etki mekanizması

Amiodaron diğer antiaritmik ilaçlarla karşılaştırıldığında, hem supraventriküler hem de ventriküler aritmilerin tedavisinde daha etkilidir. Atrial flutter, refrakter AV (atriyoventriküler) nodal ve AV taşikardiyi içeren diğer supraventriküler taşiaritmileri tedavi etmek için de kullanılabilir. Sonuç olarak, Amiodaron ventriküler aritmilerin tedavisinde, özellikle monomorfik VT, torsade olmayan polimorfik VT (QTc uzaması ile ilişkili olmayan, miyokardiyal iskemiye bağlı) ve ayrıca kardiyopulmoner resüsitasyon, defibrilasyon sonrası düzelmeyen nabızsız ventriküler fibrilasyon (VF) ve nabızsız ventriküler taşikardi (VT) gibi durumların tedavisinde etkilidir (Soar, vd. 2019).

Amiodaron etkili bir ilaç olmasına rağmen yüksek toksisite profili taşır. Kullanımı, ilaç tedavisine bağlı pulmoner, tiroid, oküler ve/veya karaciğer toksisitesi ile ilişkili çeşitli klinik raporlarla vurgulanan güvenlik sorunları nedeniyle karmaşık hale gelmiştir. Ayrıca, hedeflenen ilacın sistemik maruziyetini artıran sitokrom P450 aracılı metabolizmanın inhibisyonundan kaynaklanan çok çeşitli terapötik ajanlarla (ilaç-ilaç etkileşimleri) etkileşime girdiği bilinmektedir (Yamreudeewong, vd. 2003).

Amiodaron, uzun yarı ömrü, çoklu yan etkileri ve ilaç etkileşimleri nedeniyle, etkili sonuçlarına rağmen klinik uygulamada kullanımı zor bir ilaçtır. Bu yan etkiler özellikle ilaç toksisitelerine daha duyarlı olan yaşlılar ve polifarmasi oranı daha yüksek olan hastalar için sorun teşkil etmektedir. Farklı yaşlardaki daha geniş bir popülasyonda kullanıldığından, geriatri alanındaki güvenlik bilgileri net olarak bilinmemektedir (Kilborn, vd. 2002 ). Amiodaron'un etki mekanizması Şekil 3.1'de gösterilmiştir.



Şekil 3.1. Amiodaron'un etki mekanizması (Fatima, vd. 2022)

### 3.1.2. Farmakokinetik özellikleri

Antiarritmik bir ilaç olan Amiodaron'un farmakokinetik özellikleri Tablo 3.1'de verilmiştir.

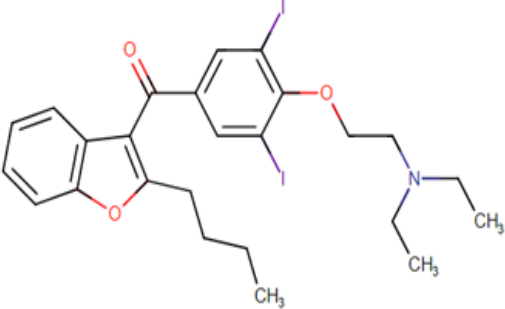
Tablo 3.1. Amiodaron'un farmakokinetiği (Fatima, vd. 2022)

Absorpsiyon	Amiodaron yavaş ve değişken bir şekilde emilir ve biyoyararlanımı %50'dir. İlacın kanda ulaştığı maksimum konsantrasyon ( $C_{maks}$ ) Tek bir dozdan 3-7 saat sonra. Amiodaron lipofilik bir ilaçtır ve yüksek yağlı gıda alımı ile emilimi artar.
Dağıtım	Yüksek oranda proteine bağlı (yaklaşık %96); Vd:60L/kg Metabolit: DesEtil Amiodaron (DEA) İlacın %10-30'u plasentaya geçer ve değişen miktarlarda anne sütüyle atılır.
Metabolizma	Karaciğerde CYP3A4 enzimi tarafından metabolize edilir. Güçlü hepatik ve renal metabolizma inhibitörüdür. CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 dahil olmak üzere farklı sitokrom P450 yollarını inhibe eder.
Boşaltım	Büyük ölçüde sindirim sisteminde safra yoluyla ve minimal düzeyde idrarla atılır.
Yarılanma ömrü	Yarılanma ömrü 60 ile 142 gün arasındadır. Aktif metaboliti olan Desetilamiodaron (DEA) için bu süre 3 gündür.

### 3.1.3. Kimyasal yapısı

Tablo 3.2’de Amiodaron’un yapısı ve genel özellikleri sunulmuştur.

**Tablo 3.2.** Amiodaron’ un yapısı ve genel özellikleri

Molekül Yapısı	Genel Özellikleri
	<p><b>Kimyasal formülü:</b> C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>I<sub>2</sub>NO<sub>3</sub></p> <p><b>Mol kütlesi:</b> 645.3116 g/mol</p> <p><b>PKa:</b> 6.56 (Latini, Tognoni ve Kates, 1984), 5.6 (Croes, McCarthy ve Flanagan, 1995) ve 8.7 (Kodama, Kamiya ve Toyama, 1997)</p> <p><b>Çözünürlük:</b> Etanolde çözünür.</p>

### 3.2. Amiodaron ile ilgili yapılan çalışmalar

Tablo 3.3’de görüldüğü gibi farklı matris ortamlarında bulunan Amiodaron’un analizleri için elektroanalitik uygulamalara bağlı literatür çalışmaları gerçekleştirilse de geliştirilen çalışmaların çoğu kromatografik ve spektroskopik uygulamalardır.

Bu analitik yöntemlerin dışında elektrokimyasal temelli yöntemlerin kullanıldığı bazı çalışmalar mevcut olup bunlardan ilkinde, asetat tamponu (pH 3.8) ortamında farmasötik çözeltilerdeki Amiodaron’u belirlemek için seçici membran elektrotlar geliştirmişlerdir (Stefan, Aboul-Enein ve Baiulescu, 1996). İkinci çalışmada, asedik asit-sodyum asetat tamponu (pH 5.3) ortamında karbon pasta elektroduyla farmasötik çözeltilerdeki Amiodaron’un tayini için adsorptif sıyırma voltametrik metodu geliştirmişlerdir (Liu, Goa ve Song, 2006). Üçüncü çalışmada, pH 4.01 tampon ortamında farmasötik çözeltilerdeki Amiodaron’u belirlemek için tamamen katı hal iyon seçici elektrotlar geliştirmişlerdir (Kholoshenko, Ryasenskii ve Gorelov, 2006). Dördüncü çalışmada Amiodaron’un Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-MCM-41-nPrNH<sub>2</sub> elektrodu yüzeyinde BR tamponu (pH 4.00) ortamında Amiodaron ve Atenolol’un eş zamanlı tespiti için yeni bir manyetik sensör oluşturmuşlardır (Hasanzadeh, vd. 2014). Beşinci çalışmada ise fosfat tamponu (pH 7.4) ortamında gerçek örneklerdeki Amiodaron miktarını belirlemek için moleküler baskılı polimer ile modifiye edilmiş karbon nanofiber elektrot tasarlamışlardır (Banan, vd. 2024).

**Tablo 3.3.** Amiodaron ile ilgili yapılan bazı çalışmalar

Analit	Teknik	Elektrod/Detektör	LOD	Matris	Kaynak
Amiodaron	Sıvı-sıvı ekstraksiyon	UV	10 ng/mL	İnsan /sıçan idrarı	(Aumatell ve Wells, 1995)
Amiodaron	HPCL	UV	-	Tavşan, sıçan, ve insan karaciğer mikrozomları	(Ha, vd. 2001)
Amiodaron	HPCL	UV	15 ng/mL	At Plazması	(Maes, vd. 2006)
Amiodaron	HPCL	UV	0.01 µg/mL	Plazma	(Bolderman, Hermans ve Meassen, 2009)
Amiodaron	HPCL	UV	0.02 µg/mL	Keçi Miyokardiyumu	(Bolderman, Hermans ve Meassen, 2009)
Amiodaron	RP-HPLC	UV	1.49 µg/mL	İlaç	(El-Bagary vd. 2015)
Amiodaron	HPCL	-	0.125 µg/mL	İlaç	(Khan vd. 2005)
Amiodaron	HPCL	-	20 ng/mL	Plazma	(Al-Dhawali, 1995)
Amiodaron	LC-MS/MS	UV	2.7 µg /L	Plazma	(Kuhn, Götting ve Kleesiek, 2010)
Amiodaron	FT-IR	UV	-	İlaç	(Riekes vd. 2010)
Amiodaron	FT-ICR MS	-	-	İdrar	(Hasegawa, vd. 2007)
Amiodaron	Potansiyometrik	Seçici membran elektrot	$4 \times 10^{-9}$ M	İlaç	(Stefan, Aboul-Enein ve Baiulescu, 1996)
Amiodaron	ASV	CPE	0.15 nM	İlaç	(Liu, Goa ve Song, 2006)
Amiodaron	Potansiyometrik	Katı hal ISE	4.7 µM	İlaç	(Kholoshenko, Ryasenskii ve Gorelov, 2006)
Amiodaron	DPV	Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> -MCM-41-nPrNH <sub>2</sub> -CPE	2.1 µM	İlaç	(Hasanzadeh, vd. 2014)
Amiodaron	CV	MIP/CNF	0.4 µg/mL	Plazma	(Banan, vd. 2024)

ASV: Adsorptif sıyırma voltametri, CPE: Karbon pasta elektrot, DPV: Diferansiyel puls voltametri, CV: Dönüşümlü voltametri, LC-MS/MS: Sıvı kromatografi-Kütle spektrometresi, HPLC: Yüksek performanslı sıvı kromatografisi, UV: Ultraviyole dedektör, MIP/CNF: Moleküler baskılı polimer ile modifiye edilmiş karbon nanofiber elektrot, Katı hal ISE: Katı hal iyon seçici elektrot, Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-MCM-41-nPrNH<sub>2</sub>: Mobil kristal materyal-41-nPrNH<sub>2</sub> modifiye elektrot, FT-ICR MS: Fourier dönüşümlü-iyon siklotron rezonans kütle spektrometresi, FT-IR: Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi, RP-HPLC: Ters fazlı yüksek performanslı sıvı kromatografisi

## 4. MATERYAL VE YÖNTEM

### 4.1. Materyal

#### 4.1.1. Çalışmada kullanılan malzemeler

Deneylerde, elektrokimyasal analiz cihazı olarak AUTOLAB PGSTAT128N (Şekil 4.1) kullanılmıştır. Bu tez çalışmasında sırasıyla çalışma elektrotu, referans ve karşılaştırma elektrotu olarak; tek kullanımlık kurşun kalem, gümüş/gümüş klorür ve platin tel kullanılmıştır. Elektrokimyasal analizler için 10 mililitrelik cam hücreler kullanılmıştır. Çözeltileri karıştırmak için manyetik karıştırıcı olarak ARE heating manyetik karıştırıcı ve magnet (Spinbar VMR) kullanılmıştır. pH ölçümleri için Thermo Scientific marka pH metre, hassas tartımlar için Precisa marka duyarlı terazi kullanılmıştır. Ayrıca, farklı hacimlerdeki cam malzemeler (tampon çözelti şişeleri, balonjoje, pipet, mezür, beher, deney tüpleri, erlenmeyer ve cam tüpler) ile makro ve mikro pipetler kullanılmıştır.



Şekil 4.1. PGSTAT128N potansiyostat ve BASi üçlü hücre cihazı

#### 4.1.2. Kimyasal maddeler

Çalışmada Amiodaron HCl (A8423, Sigma Aldrich), sodyum hidroksit (Merck), hidroklorik asit (Sigma), glasiyel asetik asit (Merck), fosforik asit (Merck), borik asit (Merck), disodyum monohidrojen fosfat (Merck) ve etanol (Sigma Aldrich) kullanılmıştır. Kullanılan tüm reaktifler analitik saflıktadır.

### 4.1.3. Çözeltilerin hazırlanması

Elektrokimyasal deneyleri gerçekleştirmek için destek çözeltiler kullanılmıştır. Bunun için konsantrasyonu 40 mM olan pH 4.8 asetat (ABS), pH 2.0 ile pH 11.0 arasında Brintton-Robinson (BR), pH 2.0, pH 3.0, pH 7.4 fosfat (PBS) gibi çeşitli tampon çözeltiler kullanılmıştır. Hazırlanan tampon çözeltiler Pyrex® cam şişelere konularak buzdolabında saklanmışlardır.

Amiodaron HCl stok çözeltisi 3.41 mg/mL olacak şekilde etanol içerisinde hazırlanmıştır. Farmasötik ilaçlardaki deneysel çalışmalarımız için Amidovin (150 mg/3 mL) ampüller Türkiye'deki eczanelerden satın alınmıştır ve 4 °C buzdolabında saklanmıştır. Bu çözeltiden istenilen miktarlarda alınarak destek çözeltileriyle seyreltilerek deneysel çalışmalarda kullanılmıştır.

Sağlıklı ve gönüllü bir bireyden deneyden hemen önce idrar numunesi alınmıştır. İdrar numunesi deney tüpüne alınarak 5 dakika boyunca IKA MS 3 basic Vorteks tüp karıştırıcı ile 3000 rpm de karıştırıldı. Amiodaron'un idrar numunelerindeki analizi standart ekleme-geri kazanma yöntemi dikkate alınarak gerçekleştirilmiştir.

## 4.2. Voltametrik Teknik

Elektrokimyasal ölçümlerde PGSTAT128N, AUTOLAB cihazları (Nova 2.1.7) yazılımı ve 10 mL deney hücreleri (MR 1208, BASi) kullanılmıştır.

Bu çalışmamızda karşıt elektrot olarak platin (Pt), referans elektrot olarak gümüş/gümüş klorür (Ag/AgCl) ve çalışma elektrotu olarak tek kullanımlık kurşun kalem elektodu olmak üzere üçlü elektrot sistemi kullanılmıştır. Tek kullanımlık kurşun kalem elektodu için kırtasiyeden Rotring T 0.5 (Almanya) uçlu kalem ve Tombo 0.5 (Japonya) 60 mm uzunluğunda uçlar temin edilmiştir. Uçlar 30 mm uzunluğunda düzgün bir şekilde kesilmişlerdir ve 15 mm lik kısmı dışarda kalacak şekilde uçlu kaleme yerleştirilmiştir. Tek kullanımlık kurşun kalem elektodu, elektrokimyasal ölçümler öncesinde seçilen destek elektrolit çözeltisinde +1.4 V gerilimde 60 sn boyunca elektrotun aktivasyonu yapıldı. Aktive olan çalışma elektrotu dönüşümlü voltametri ve kare dalga voltametri teknikleri kullanılarak voltamogramlar kaydedilmiştir. Her analizde yeni bir kalem ucu kullanılarak deneyler yapılmıştır.

## 5. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

### 5.1. Amiodaron'un Elektrokimyasal Özelliklerinin Araştırılması

Dönüşümlü voltametri ve kare dalga voltametri teknikleri kullanılarak tek kullanımlık kurşun kalem elektrot ile Amiodaron etken maddesinin farklı pH ve destek çözeltilerindeki pik formolojisi ve gerilim üzerindeki elektrokimyasal değişimlerin belirlenmesi ve yorumlanması için ölçümler yapılmıştır.

#### 5.1.1. Dönüşümlü voltametri deneyleri

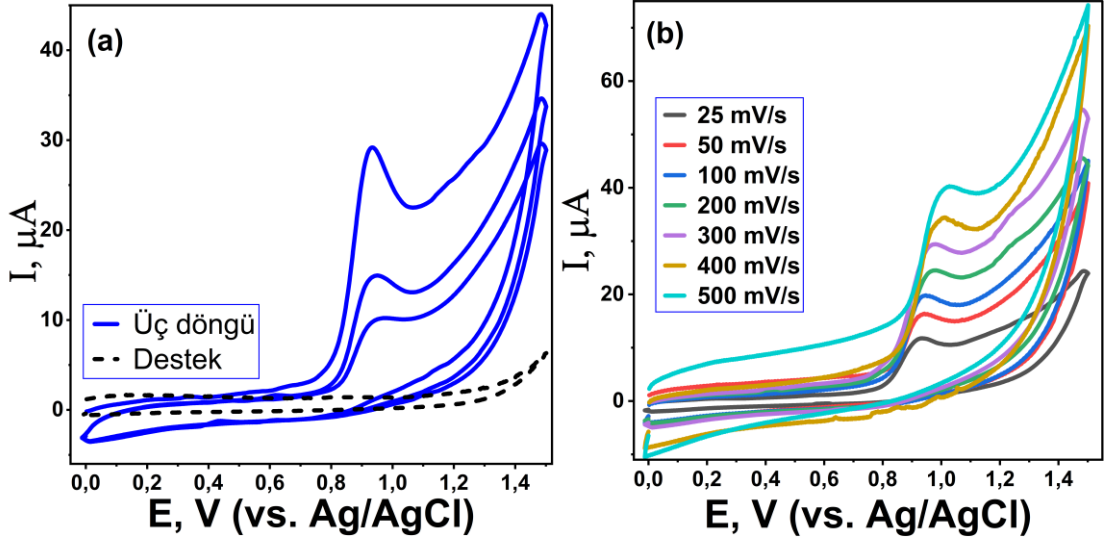
Bu çalışmamızda, tek kullanımlık kurşun kalem elektrot ile Amiodaron'un BR (pH 5.0) tamponu içerisindeki 0.682 mg/mL çözeltisi kullanılarak dönüşümlü voltametri deneyleri 0 V ile + 1.5 V potansiyel aralığında Ag/AgCl referans elektrotuna karşı gerçekleştirilmiştir. Tarama hızının değişmesiyle birlikte anodik pik akımı ve geriliminde meydana gelen değişimler, adsorpsiyon, elektron transferi ve difüzyon gibi kimyasal reaksiyon olaylarının varlığını belirlemek amacıyla incelenmiştir.

Şekil 5.1a'da, BR (pH 5.0) tamponunda Amiodaron'a ait üç döngülü voltamogram görülmektedir. Voltamogramları incelediğimizde, yaklaşık olarak +0.94 V gerilim değerinde geniş bir yükseltgenme dalgasının oluştuğu gözlemlenmiştir. Döngü sayısı arttıkça, anodik pik sinyalinde bir azalma olduğu ve pikin daha yayvanlaştığı görülmektedir. Literatürde Amiodaron'un karbon pasta elektrot yüzeyinde asetat destek elektrolit ortamında (pH 5.3) 0.3 V civarında tek dalga şeklinde indirgendliğini ifade etmişlerdir (Liu, Goa ve Song, 2006). Diğer bir çalışmada Amiodaron'un Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-MCM-41-nPrNH<sub>2</sub> elektrodu yüzeyinde 0.15 M BR (pH 4.00) tamponu ortamında 0.066 V civarında yükseltgendiği gözlemlenmiştir (Hasanzadeh, vd. 2014).

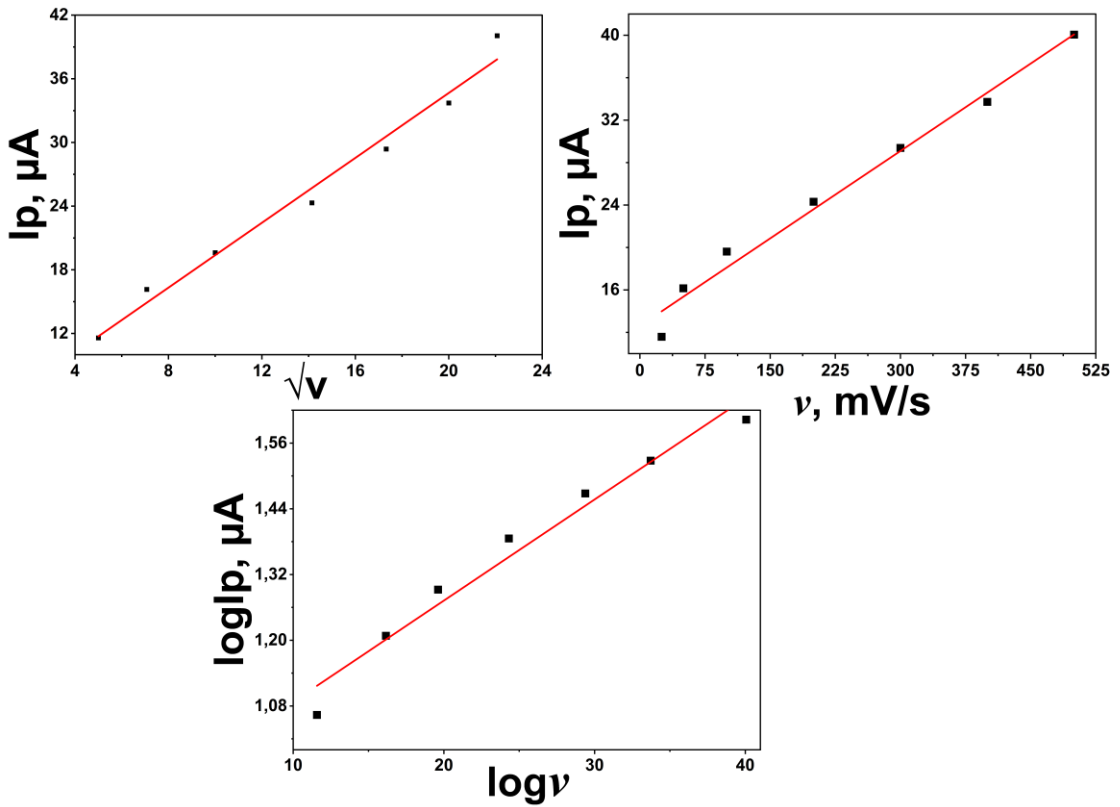
Farklı tarama hızlarında (25-500 mV/s), pH 5.0 BR tamponu içinde 0.682 mg/mL Amiodaron çözeltisinin dönüşümlü voltametri deneyleri yapıldı ve elde edilen sonuçlar Şekil 5.1b' de gösterildi. Şekil 5.1b incelendiğinde, tarama hızının artmasıyla birlikte yükseltgenme pik geriliminin daha pozitif değerlere doğru kaydığı gözlemlendi.

Bu bulgular, Amiodaron'un elektrokimyasal davranışının tarama hızıyla ilişkili olduğunu göstermektedir. Daha yavaş tarama hızlarında, yükseltgenme pik gerilimi daha negatif değerlerde doğru gözlenirken, daha hızlı tarama hızlarında bu gerilim daha pozitif değerlere doğru kaymaktadır.





Şekil 5.1. Tek kullanımlık kurşun kalem elektrotun BR (pH 5.0) içinde 0.682 mg/mL Amiodaron için elde edilen dönüşümlü voltamogramları (a) Üç döngülü voltamogram; (200 mV/s tarama hızı) (b) Tarama hızları (1):25 mV/s, (2): 50 mV/s, (3):100 mV/s, (4): 200 mV/s, (5):300 mV/s, (6):400 mV/s ve (7):500 mV/s



Şekil 5.2. Değişik gerilim tarama hızlarında kaydedilen tarama hızı ile akım ilişki grafikleri

Tek kullanımlık kurşun kalem elektrot üzerindeki kimyasal süreçlerin daha iyi anlaşılması için, elektrokimyasal yükseltgenme piklerinin farklı tarama hızlarındaki davranışı incelenmiş ve sonuçlar Şekil 5.2'de sunulmuştur. Difüzyon kontrollü bir

elektrot reaksiyonunda, pik akımı ( $i_p$ ) ile tarama hızının karekökü ( $\sqrt{v}$ ) arasındaki ilişki doğrusaldır ( $I (\mu A) = 0.370\sqrt{v} + 0.335$ ,  $r = 0.99$ ). Yani  $i_p/\sqrt{v}$  grafiği doğrusal bir eğri verir. Bu davranış, reaktanların elektrot yüzeyine difüzyon aracılığıyla taşınması nedeniyle ortaya çıkar. Buna karşın, adsorpsiyon kontrollü bir pik durumunda,  $i_p/v$  grafiğinin üstel bir şekilde artış göstermesi beklenir  $I (\mu A) = 0.54v + 12.61$ ,  $r = 0.91$ . Burada, reaksiyon hızı elektrot yüzeyindeki adsorbe olan reaktan konsantrasyonuna bağlıdır. Artan tarama hızıyla adsorbe olan reaktan miktarı da artacağından, akım piki üstel olarak yükselir. Ayrıca, adsorpsiyon kontrollü bir pik söz konusu olduğunda,  $\log I_p - \log v$  grafiğinin eğimi idealde 1 olarak bulunur. Bu, akımın tarama hızıyla doğrusal orantılı olduğunu gösterir (Laviron, 1980). Eğer difüzyon katkılı adsorpsiyon söz konusu ise,  $\log I_p$  ile  $\log v$  arasındaki ilişkide elde edilen eğim değeri 0.5 ile 1 arasında olur. Öte yandan, tamamen difüzyon kontrollü bir süreçte ise eğim değeri 0.5 olacaktır. Şekil 5.2 incelendiğinde  $I_p$  ve  $\sqrt{v}$  arasında doğrusal bir değişim olduğu ve  $\log I_p - \log v$  arasındaki denklemin eğiminin 0,5 ile 1 arasında olduğu görülmektedir ( $\log I (\mu A) = 0.78 \log v + 0.91$ ,  $r = 0.97$ ). Bu bulgular bir arada ele alındığında, tek kullanımlık kurşun kalem elektrot yüzeyindeki elektrokimyasal sürecin difüzyon katkılı adsorpsiyon olabileceği düşünülmektedir. Şekil 5.1b ve Şekil 5.2'de, 25-500 mV/s tarama hızları aralığında pik gerilimlerinin daha pozitif bölgeye kaydığı gözlenmektedir. Bu durum, tersinmez bir elektrokimyasal tepkime mekanizmasına işaret etmektedir (Bard ve Faulkner, 2000).

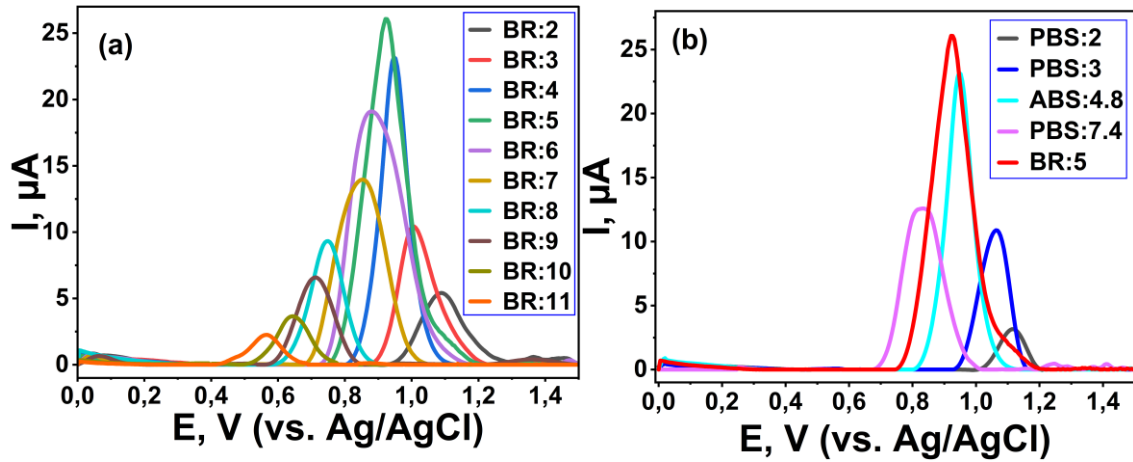
### 5.1.2. Destek elektroliti ve pH etkisi

Voltametik analizlerde, analitlerin elektrot yüzeyindeki elektrokimyasal davranışlarının doğru değerlendirilebilmesi için, destek elektroliti bileşimi ve çözelti pH'nının seçimi büyük önem taşır. Bu seçimler, analit bileşiğinin redoks özelliklerini etkileyerek analizin doğruluğu, hassasiyeti ve sonuçların güvenilirliği üzerinde önemli bir etkiye sahiptir.

Bu bilgilere dayanarak, araştırmamızın bu bölümünde voltametik tekniği kullanılarak 0.136 mg/mL Amiodaron'un tek kullanımlık kurşun kalem elektrot üzerinde farklı destekleyici elektrolit ve geniş pH aralığında voltamogramları kaydedilmiştir (Şekil 5.3).

Şekil 5.3 detaylı olarak incelendiğinde en uygun destek elektrolit BR ve pH değerinin 5.0 olduğu tespit edilmiştir. Tez çalışmasının bundan sonraki tüm

kısımlarında farklı bir şekilde ifade edilmedikçe BR (pH 5.0) ortamı destek elektrolit olarak kullanılacaktır.



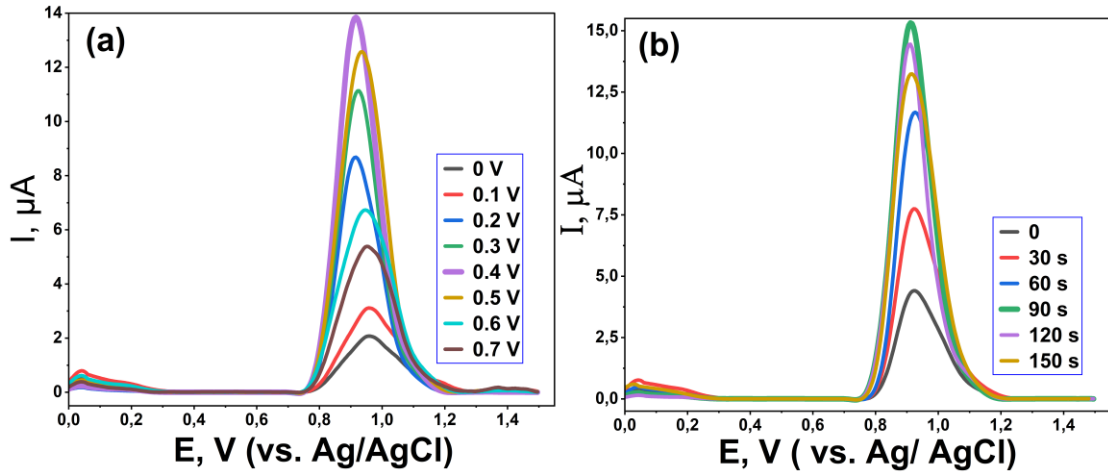
Şekil 5.3. 0.136 mg/mL Amiodaron'un (a) BR destek elektrolit (pH 2.0-11.0) ve (b) farklı destek elektrolit içinde tek kullanımlık kurşun kalem elektrot üzerinde kaydedilen kare dalga eğrileri. Kare dalga değişkenler; adım gerilimi, 0.004 V; amplitüd, 0.03 V; frekans, 60 Hz

### 5.1.3. Kare dalga voltametri sonuçları

Elde edilen bulgulara dayanarak, bu bölümde bileşiğinin elektrokimyasal oksidasyonu incelenmiştir. Çalışmada, farklı pH değerlerine sahip çözeltilerde tek kullanımlık kurşun kalem elektrot kullanılarak, aktivasyon işlemi uygulanmış ve kare dalga voltametri tekniğiyle voltamogramlar elde edilmiştir. Bu aşamada, Amiodaron'un elektrokimyasal davranışı ayrıntılı olarak araştırılmıştır.

### 5.1.4. Biriktirme parametrelerin etkisi

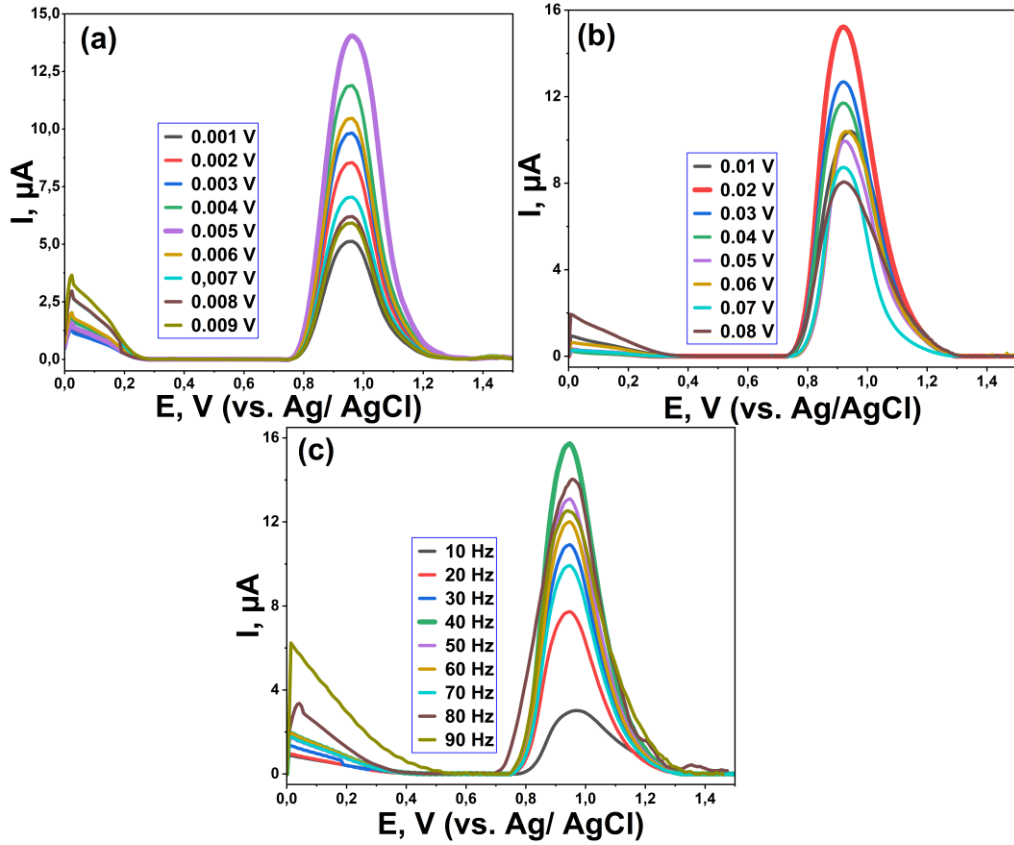
Elektrokimyasal analizlerde, elektrot yanıtı üzerinde biriktirme gerilimi ve süresinin etkisi araştırılmıştır. 0.102 mg/mL konsantrasyonundaki BR tamponu (pH 5.0) içerisinde Amiodaron'un, 60 s biriktirme süresi kullanılarak, açık devre koşulları altında ve +0 V ile +0.7 V arasındaki gerilim aralığında ölçümler gerçekleştirilmiştir (Şekil 5.4a). En yüksek pik akımı, +0.4 V gerilim değerinde kaydedilmiştir. Bu nedenle, çalışmanın devamında, +0.4 V biriktirme gerilimi kullanılarak, 0 s ile 150 s arasında değişen biriktirme süreleri uygulanmıştır (Şekil 5.4b). Sıyırma sinyali, 90 s'ye kadar hızlı bir şekilde artmış, daha sonra önemli ölçüde azalmıştır. Bu nedenle, sıyırma öncesi biriktirme işlemi için 90 s süresi seçilmiştir.



**Şekil 5.4.** 0.102 mg/mL Amiodaron'un BR (pH 5.0) içinde tek kullanımlık kurşun kalem elektrot yüzeyinde kaydedilen voltamogramları (a) Biriktirme gerilim aralığı (0 V- 0.7 V) ve (b) biriktirme süreleri (0- 150 s). Kare dalga değişkenleri: adım gerilimi, 0.004 V; amplitüd, 0.03 V; frekans, 60 Hz

### 5.1.5. Kare dalga değişkenlerinin etkisi

Bu tez çalışmasında, kare dalga voltametri tekniğinde yer alan cihaz parametreleri optimize edilerek analitik sinyal şiddeti yüksek voltamogramlar elde edilmesi amaçlanmıştır. Bu doğrultuda, adım gerilimi (0.001-0.009 V), amplitüd (0.01-0.08 V) ve frekans (10-90 Hz), değişkenlerinin etkileri araştırılmıştır. Elektrokimyasal ölçümler, 0.102 mg/mL Amiodaron içeren optimal Britton-Robinson (pH 5.0) destek elektroliti çözeltisinde gerçekleştirilmiştir (Şekil 5.5). Her bir parametrenin etkisi incelenirken, diğer iki parametrenin değerleri sabit tutulmuştur. Sabit frekans ve adım potansiyeli koşullarında, amplitüd değeri 0.02 V'a kadar artırıldığında sinyal şiddetlerinde belirgin bir artış gözlenmiştir. Ancak, 0.02 V'un üzerindeki amplitüd değerlerinde pik sinyal şiddetinde düşüş meydana geldiği tespit edilmiştir. Benzer şekilde, sabit amplitüd ve frekans koşullarında, adım potansiyeli değerinin 0.005 V' a kadar artırılması ile pik şiddetinde bir artış olduğu görülmüştür. Fakat, 0.005 V'un üzerindeki adım potansiyeli değerlerinde pikin yayvanlaştığı ve temel çizgide belirgin bozulmalar meydana geldiği gözlemlenmiştir. Son olarak, sabit amplitüd ve adım potansiyeli koşullarında, frekans değeri 40 Hz'e kadar artırıldığında pik sinyal şiddetinin yükseldiği, ancak 40 Hz'in üzerindeki frekans değerlerinde pik şiddetinin azaldığı belirlenmiştir.



Şekil 5.5. Tek kullanımlık kurşun kalem elektrot yüzeyinde 0.102 mg/mL Amiodaron'un BR tamponu (pH 5.0) çözeltisi içinde kaydedilen farklı (a) adım potansiyelindeki, (b) amplitüdeki ve (c) frekanslardaki kare dalga voltamogramları

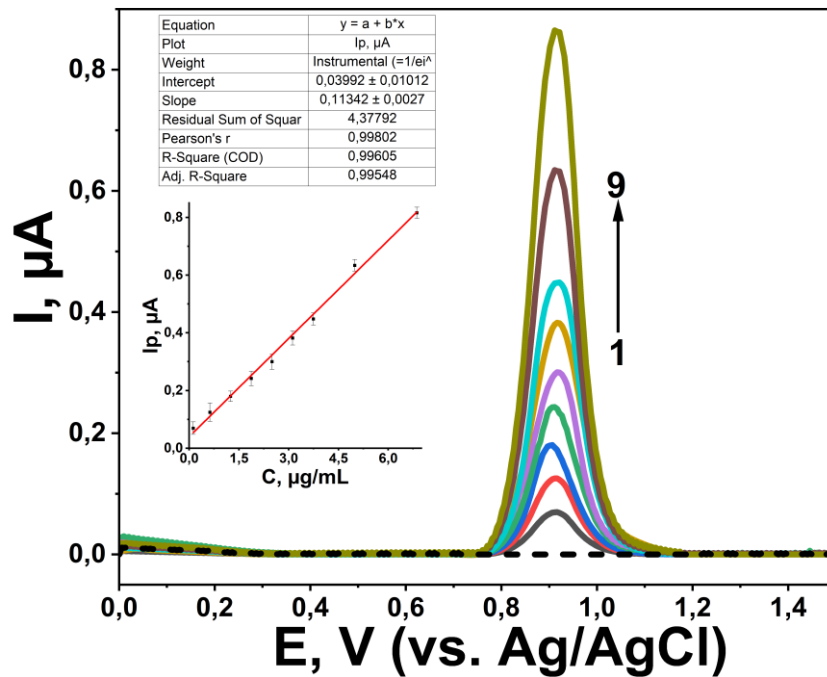
### 5.1.6. Geliştirilen yöntemin analitik performans özelliklerinin incelenmesi

Tez çalışmasında, voltametik bir yöntem kullanılarak tek kullanımlık kurşun kalem elektrot üzerindeki analitik performans özellikleri incelenmiştir. Bu çalışmada, çalışma aralığı, duyarlılık ve tekrarlanabilirlik gibi faktörler, destek çözelti olarak pH 5.0 değerine sahip bir ortamda incelenmiştir. Amiodaron bileşiğinin tayini için en iyi voltametik ve analitik koşullar ise Tablo 5.1'de sunulmuştur.

Tablo 5.1. Voltametik yöntemin optimum parametreleri

<b>Yöntem</b>	: Kare dalga voltametri
<b>Elektrot</b>	: Tek kullanımlık kurşun kalem
<b>Destek elektroliti</b>	: BR tampon (pH 5.0)
<b>Birkirme parametreleri</b>	
<b>Biriktirme gerilimi</b>	: 0.4 V
<b>Biriktirme süresi</b>	: 90 s
<b>Kare dalga değişkenleri</b>	
<b>Frekans</b>	: 40 Hz
<b>Adım gerilimi</b>	: 0.005 V
<b>Amplitud</b>	: 0.02 V

Etanolde hazırlanan 3.41 mg/mL'lik standart stok çözelti kullanılarak elektrokimyasal hücreye belirli miktarlar eklenmiş ve yukarıda belirtilen koşullarda voltamogramlar kaydedilmiştir. Her ekleden sonra +0.94 V'taki yükseltgenme piki değerlendirilmiştir. Bu voltamogramlar ve derişim pik akımı arasındaki ilişki, Şekil 5.6'da gösterilmiştir. Şekil 5.6'daki analitik eğri, 0.125 µg/mL ile 6.862 µg/mL konsantrasyon aralığında aşağıdaki bağıntı elde edilmiştir; [ $I_p(\mu A) = 0.113 C(\mu g/mL) - 0.039$  ( $r = 0.998$ ,  $n=9$ )]. Burada  $I_p$ , yükseltgenme pikinin şiddetini;  $C$ , Amiodaron derişimini;  $r$  ise korelasyon katsayısını temsil etmektedir.



**Şekil 5.6.** Amiodaron'un farklı derişimlerinin [(1) 0.125 µg/mL, (2) 0.624 µg/mL, (3) 1.248 µg/mL, (4) 1.872 µg/mL, (5) 2.495 µg/mL, (6) 3.119 µg/mL, (7) 3.43 µg/mL, (8) 4.991 µg/mL, (9) 6.862 µg/mL] BR tamponu (pH 5.0) içerisinde kaydedilen kare dalga voltammogramları. Kare dalga değişkenleri: adım gerilimi, 0.005 V; amplitüd, 0.02 V; frekans, 40 Hz.

Gözlenebilme sınırı ve en düşük tayin sınırı sırasıyla aşağıdaki eşitlikler kullanılarak hesaplanmışlardır;  $LOD=3s/m$  ve  $LOQ=10s/m$ . Bu eşitliklerde  $s$  analitik çalışma aralığındaki en düşük konsantrasyonda okunan anodik akım değerlerinin ortalaması ve eğim ( $m$ ) analitik kalibrasyondaki değerdir. Bu hesaplamalar sonucunda,  $LOD$  değeri 0.027 µg/mL olarak,  $LOQ$  değeri ise 0.089 µg/mL olarak bulunmuştur. Tablo 3.3'de, Amiodaron tayini için önerilen elektrokimyasal çalışmalarda; seçici membran elektrodu ( $LOD: 4 \times 10^{-4} M$ ) (Stefan, Aboul-Enein ve Baiulescu, 1996); CPE ( $LOD: 0.15 nM$ ) (Liu, Goa ve Song, 2006); Katı hal iyon seçici elektrot ( $LOD: 4.7 \mu M$ )

(Kholoshenko, Ryasenskii ve Gorelov, 2006); Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-MCM-41-nPrNH<sub>2</sub>-CPE (LOD: 2.1 µM) (Hasanzadeh vd. 2014); MIP/CNF (LOD: 0.4 µg/mL) (Banan vd. 2024) elektrotları üzerinde biyolojik sıvı ve ilaçlarda Amiodaron tayini gerçekleştirilmiştir. Sonuçlardan görüldüğü gibi tek kullanımlık kurşun kalem elektrot ile elde edilen duyarlılık sonuçlarının (LOD: 0.027 µg/mL) daha iyi olduğu görülmektedir. Kullanılan voltametrik yöntem, analitik doğrusallığa ve duyarlılığa sahip olduğu söylenebilir.

Tek kullanımlık kurşun kalem elektrot yüzeyinde BR (pH 5.0) çözeltisi kullanılarak geliştirilen voltametrik bir yöntemle Amiodaron bileşiğinin tekrarlanabilirlik düzeyi belirlendi. Bu amaçla, 2.495 µg/mL derişiminde çözeltiler optimum deney koşullarında hazırlandı ve aynı gün içinde 9 kez kare dalga voltamogramları kaydedildi. Bu voltamogramlardan yükseltgenme pik akımı ve gerilim değerleri okunarak, gün içinde elde edilen sonuçlar kesinlik açısından değerlendirildi. Elde edilen sonuçlara göre, yükseltgenme pik akımı için BSS değeri % 3.84, gerilim değeri için ise % 0.42 olarak belirlendi.

## 5.2. Gerçek Örnek Analizleri

Geliştirilen yöntemin Amiodaron üzerindeki etkinliğini ve geçerliliğini test etmek amacıyla, ticari ilaç formlarına ve idrar numunelerine uygulandı. Bu testler, kullanılan yöntemin gerçek örnekler üzerinde ne kadar etkili olduğunu değerlendirmek için yapıldı. Yöntem, analitik ölçümler için uygun parametreler ve deney koşulları kullanılarak uygulandı.

### 5.2.1. Ampül çözeltiler

Yöntem Türkiye eczanelerinden temin edilen ticari ilaç şekline uygulamasında Amidovin (150 mg/3 mL Amiodaron hidroklorür) ampül çözelti kullanılmıştır. Geliştirilen elektrodun hedef analitin analizi için analitik yöntemin uygulanabilirliğini doğrulamak amacıyla gerçek numunelerdeki Amiodaron konsantrasyonu, optimum deneysel koşullar altında standart ekleme tekniği kullanılarak hazırlanan çözeltilerin voltamogramları, standart maddeler için belirlenen koşullarda alınmıştır, geri kazanım oranının % 94 ile %106 arasında olduğunu göstermekte ve bu da tek kullanımlık kurşun kalem elektrotun "gerçek numunedeki" Amiodaron'u belirlemek için yüksek doğruluk ve yeterli kapasiteye sahip olduğunu doğrulamaktadır.

### 5.2.2. İdrar numunelerinin analizi

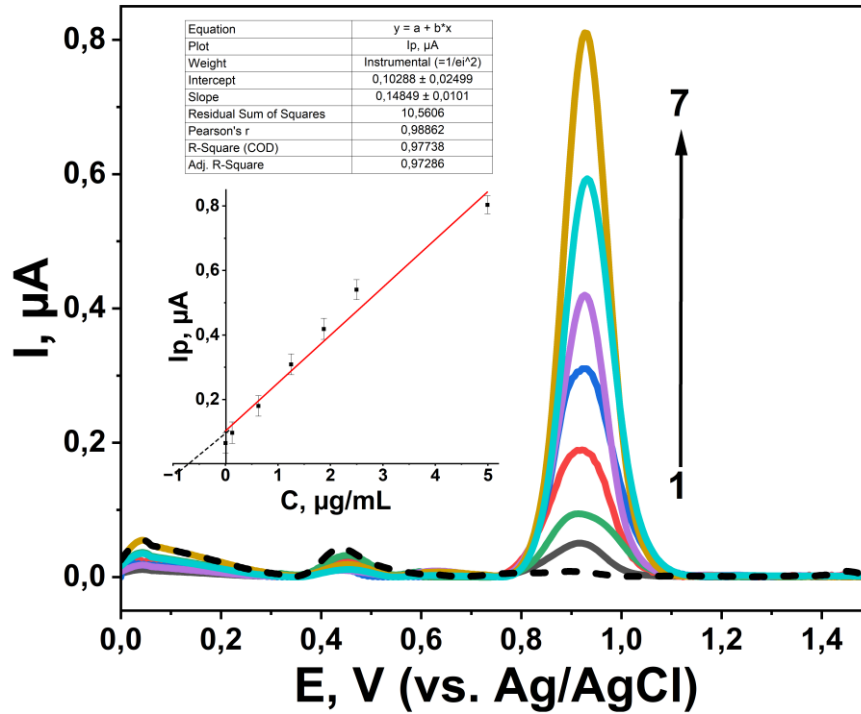
Amiodaron'un miktar tayini için voltametrik bir yöntem geliştirilerek, yöntemde tek kullanımlık kurşun kalem elektrot kullanılmıştır. Analitik performans çalışmaları sonucunda, yöntemin geniş çalışma aralığı, yüksek duyarlılık ve iyi tekrar edilebilirlik gösterdiği belirlenmiştir. Bu olumlu özellikleri nedeniyle, geliştirilen voltametrik yöntemin Amiodaron'un idrar örneklerindeki miktarının tespitinde uygulanabilir olduğu değerlendirilmiştir. İlk olarak, Amiodaron ilavesi yapılmamış idrar numunelerinde voltametrik ölçümler, Britton-Robinson (pH 5.0) tampon çözeltisi ortamında gerçekleştirilmiştir. Optimum koşullarda gerçekleştirilen bu çalışmada, tek kullanımlık kurşun kalem elektrot üzerinde Amiodaron'un analitik gerilim aralığında, idrar numunelerinde bulunan askorbik asit, dopamin, ürik asit gibi maddelere ait herhangi bir analitik sinyale rastlanmamıştır. Bu durum, Amiodaron'un idrar numunelerinde güvenle analiz edilebileceğini göstermektedir. Şekil 5.7'de, idrar numunelerine ait kare dalga voltamogramları sunulmuştur. Tek kullanımlık kurşun kalem elektrot üzerinde +0.94 V'ta gözlenen Amiodaron piki, idrar numunelerine ilave edilen standart Amiodaron miktarıyla doğru orantılı olarak artış göstermiştir. Tablo 5.2'de verilen sonuçlar, idrar örneklerinde Amiodaron'un başarıyla analiz edilebileceğini göstermektedir. Amiodaron'un idrar içindeki farklı konsantrasyonlarının, BR tamponu (pH 5.0) içerisinde kaydedilen ip/C Amiodaron kalibrasyon eğrisi, Şekil 5.7'de sunulmuştur.

**Tablo 5.2.** İdrar numunelerinde geri kazanım çalışması

İlave edilen ( $\mu\text{g/mL}$ )	Bulunan ( $\mu\text{g/mL}$ ) <sup>a,b</sup>	Geri kazanım (%) $\pm$ % BSS
0.741	0.693	93.52 $\pm$ 4.12

<sup>a</sup>son çözeltideki derişim. <sup>b</sup>sonuçlar, beş analizin ortalamasıdır.



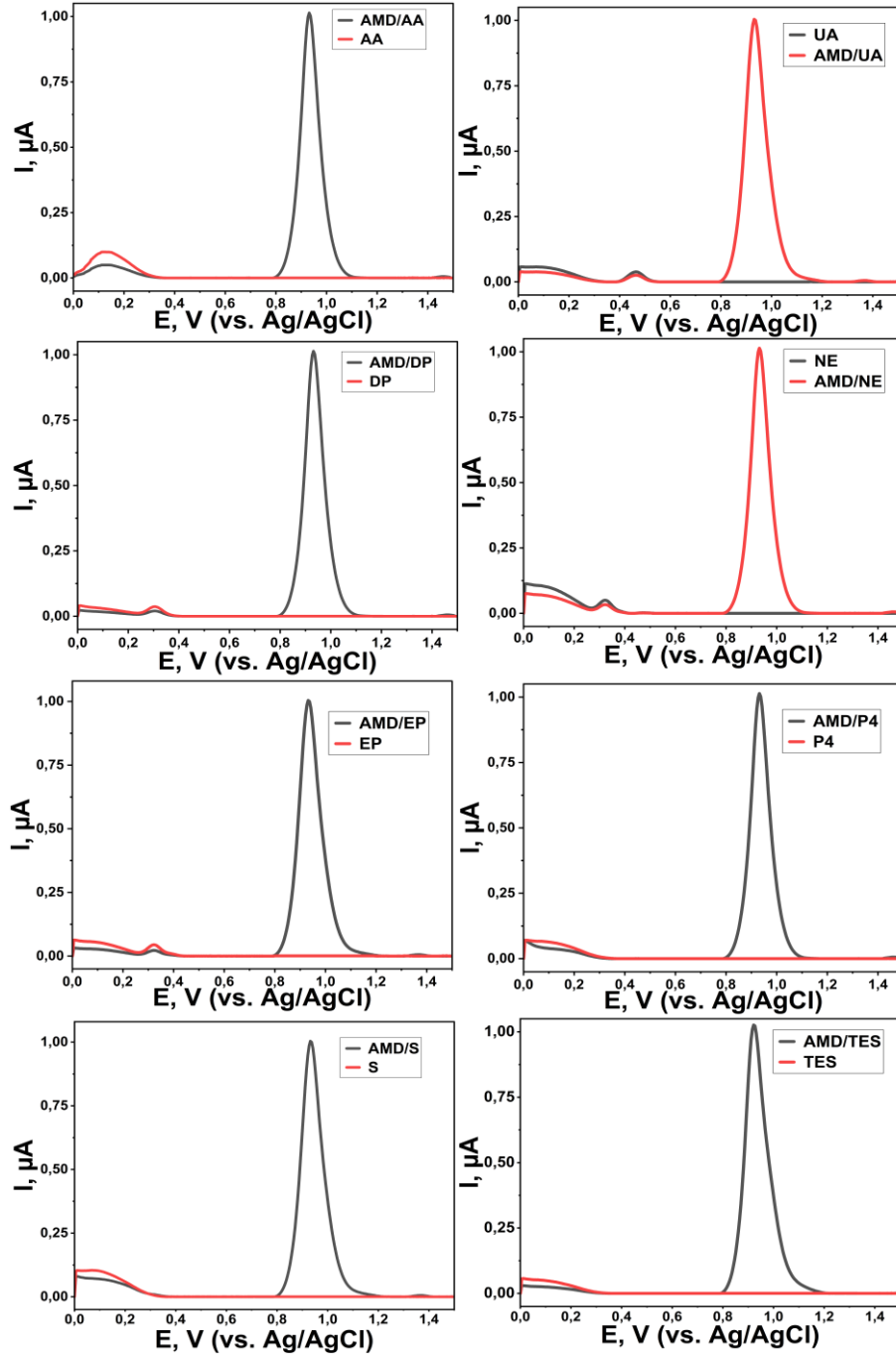


**Şekil 5.7.** Amiodaron'un idrar içinde farklı derişimlerinin [(1) 0.125 µg/mL, (2) 0.624 µg/mL, (3) 1.248 µg/mL, (4) 1.872 µg/mL, (5) 2.495 µg/mL, (6) 3.119 µg/mL, (7) 4.991 µg/mL] BR tamponu (pH 5.0) içerisinde kaydedilen kare-dalga voltamogramları. Kare dalga değışkenleri Şekil 5.5'de verilmiştir.

### 5.2.3. Girişim

Bu çalışmada, biyolojik sıvılarda bulunması muhtemel olan askorbik asit (AA), ürik asit (UA), dopamin (DP), norepinefrin (NE), epinefrin (EP), progesteron (P4), sükröz (S), testesteron (Tes) çözeltilerinin Amiodaron'un elektrokimyasal ölçümüne olan girişim etkileri incelenmiştir. 6.862 µg/ml Amiodaron'un konsantrasyonu sabit tutulurken, girişim yapabilecek çözeltiler 10 kat daha yüksek konsantrasyonda kullanılmış ve sonuçta bu girişim çözeltilerinin Amiodaron'un pik akımı ve yüksekliğinde önemli bir değışikliğe neden olmadığı gözlemlenmiştir. Yapılan ölçümler sonucunda elde edilen voltamogramlar Şekil 5.8'de gösterilmiştir.

Bu sonuçlar, Amiodaron'un biyolojik sıvılardaki konsantrasyonlarının elektrokimyasal olarak güvenilir bir şekilde ölçülebileceğini göstermektedir. Girişime neden olabilecek bileşiklerin etkisinin önemli olmadığı anlaşılmaktadır. Bu tür spesifik girişim çalışmaları, bu ilaçların klinik uygulamaları için oldukça önemli ve değerli bilgiler sağlamaktadır.



**Şekil 5.8.** 6.862  $\mu\text{g/mL}$  Amiodaron'un AA, UA, DP, NE, EP, P4, S ve Tes çözeltileri içerisindeki girişim çalışmasına ait voltamogramlar. Kare dalga değışkenleri Şekil 5.5'de verilmiştir.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Biyolojik sıvılarda ve farmasötik numunelerde ilaçların tespit edilmesi ve miktarlarının belirlenmesi klinik kimya, toksikoloji, doping ve farmasötik araştırmalarda son derece önemlidir. İlaçların terapötik etkilerinin biyolojik sıvılardaki konsantrasyonlarıyla ilişkili olduğu bilinmektedir. İlaç keşfi, ilaç geliştirme ve üretim kontrolü süreçlerinde, güvenilir analitik prosedürlerin kullanılması farmasötik araştırma aşamasında kritik öneme sahiptir. Bu nedenle, biyolojik matrislerdeki ilaç tayininde hassas, seçici ve doğru analitik yöntemlerin geliştirilmesi, ilaç endüstrisinin en önemli konularından biridir. Güvenilir analitik ölçümler, hem ilaç gelişimi hem de klinik uygulamada optimal tedavi yönetimi için gereklidir.

Gerçekleştirilen literatür incelemesi sonucunda, III. Sınıf antiaritmik bir ilaç olan Amiodaron'un analizi için farklı analitik teknikler kullanılarak çeşitli çalışmaların yapıldığı belirlenmiştir. Bu teknikler Tablo 3.3'de verilmiştir. Elektrokimyasal tekniklerle yapılan çalışmalara çok az sayıda rastlanılmıştır. Tek kullanımlık kurşun kalemlerin ekonomik, kolay ulaşılabilir ve yenilenebilir özellikleri sayesinde, elektrot malzemesi olarak kullanımları üzerinde araştırmalar yapılmaya başlanmıştır. Bilindiği kadarıyla elektrokimyasal bir teknik olan tek kullanımlık kurşun kalem elektrotla yapılan Amiodaron çalışmalarına rastlanılmamıştır. Çalışmamızda tek kullanımlık kurşun kalem elektrot kullanılarak Amiodaronla ilgili elektrokimyasal çalışmalar yapılmıştır ve pozitif sonuçlar elde edilmiştir. Tek kullanımlık kurşun kalem elektrot için yapılan ön işlem süreçleri Amiodaron'un elektrokimyasal özelliklerinde iyi bir elektrokatalitik etki göstermiştir. Çalışma kapsamında, ortamın pH'sı ve destek elektrolit türünün Amiodaron'un elektrokimyasal özelliklerine etkisini belirlemek amacıyla farklı tampon çözeltiler kullanılmıştır (Şekil 5). İlgili veriler değerlendirildiğinde en uygun destekleyici ortamın BR ve pH değerinin 5.0 olduğu tespit edilmiştir.

Voltametrik davranışın kinetik incelemeleri dönüşümlü voltametri tekniği ile gerçekleştirilmiştir (Şekil 5.1a). BR tamponu (pH 5.0) ortamında, 25-500 mV/s aralığındaki tarama hızlarında CV voltamogramları kaydedilmiştir (Şekil 5.1b). Bu kinetik analizlerde, ( $\sqrt{v}/I$ ), ( $v/I$ ), ( $\log v/\log I$ ) gibi parametreler incelenmiştir (Şekil 5.2). Elde edilen sonuçlar, Amiodaron'un tek kullanımlık kurşun kalem elektrot yüzeyinde +0.94 V gerilim civarında geniş bir yükseltgenme piki verdiğini ve bu pik potansiyelinin tarama hızı arttıkça pozitif yöne kaydığını göstermiştir. Ayrıca,  $I_p$  ve  $\sqrt{v}$  arasındaki doğrusal değişim ve  $\log I_p - \log v$  arasındaki denklemin eğiminin 0,5 ile 1

arasında olduğu görülmektedir ( $\log I(\mu A) = 0.78 \log v + 0.91$ ,  $r = 0.97$ ). Bu bulgular bir arada ele alındığında, Amiodaron oksidasyonunun difüzyon katkılı adsorpsiyon olabileceği düşünülmektedir.

Ayrıca, destek elektrolit çözeltisinin seçimi ve en uygun analitik kare dalga cihaz parametrelerinin belirlenmesi için adım potansiyeli, amplütüd ve frekans gibi parametreler araştırılmıştır. Gerçekleştirilen deneysel çalışmalar neticesinde, Amiodaron'un elektrokimyasal ölçümlerinde en uygun cihaz parametreleri belirlenmiştir. Bu optimum koşullar altında, voltamogramlar kaydedilmiştir. Gerçekleştirilen çalışmalar neticesinde, Amiodaron'un 0.125 -6.862  $\mu\text{g/mL}$  aralığında doğrusal çalışma aralığı sergilediği gözlemlenmiştir. Ayrıca, geliştirilen voltametrik yöntemin Amiodaron için hesaplanan LOD değeri 0.027  $\mu\text{g/mL}$  ve LOQ değeri ise 0.089  $\mu\text{g/mL}$  olarak bulunmuştur. Tablo 3.3 incelendiğinde, Amiodaron tayini için yapılan elektrokimyasal çalışmalarda; seçici membran elektrodu (LOD:  $4 \times 10^{-4}$  M) (Stefan, Aboul-Enein ve Baiulescu, 1996); CPE (LOD: 0.15 nM) (Liu, Goa ve Song, 2006); Katı hal iyon seçici elektrot (LOD: 4.7  $\mu\text{M}$ ) (Kholoshenko, Ryasenskii ve Gorelov, 2006);  $\text{Fe}_2\text{O}_3\text{-MCM-41-nPrNH}_2$  (LOD: 2.1  $\mu\text{M}$ ) (Hasanzadeh vd. 2014); MIP/CNF (LOD: 0.4  $\mu\text{g/mL}$ ) (Banan, vd. 2024) elektrotları üzerinde biyolojik sıvı ve ilaçlarda Amiodaron tayini gerçekleştirilmiştir. Sonuçlardan görüldüğü gibi tek kullanımlık kurşun kalem elektrot ile elde edilen duyarlılık sonuçlarının (LOD: 0.027  $\mu\text{g/mL}$ ) daha iyi olduğu görülmektedir.

Elde edilen sonuçlar, tek kullanımlık kurşun kalem elektrot üzerinde oluşturulan voltametrik tekniğin Amiodaron analizinde iyi bir analitik doğrusallık ve duyarlılık sağladığını göstermiştir. Ampül çözeltiler ve idrar numunelerinde geri kazanım çalışmaları yapılarak yöntemin doğruluğu test edilmiştir. Tekrarlanabilirlik çalışmalarında, yükseltgenme pik akımı ve gerilimi için günler arası ve gün içi BSS değerlerinin sırasıyla %3.84 ve %0.42 olduğu tespit edilmiş. Bu da yöntemin kesinliğinin iyi olduğunu göstermektedir. Çalışmanın devamında 6.862  $\mu\text{g/mL}$  Amiodaron'un AA, UA, DP, NE, EP, P4, S, Tes, çözeltileri içerisindeki girişim çalışması yapılmıştır ve elde edilen voltamogramlar Şekil 5.8'de gösterilmiştir. Bu girişim çözeltilerinin Amiodaron'un pik akımı ve yüksekliğinde önemli bir değişikliğe neden olmadığı gözlemlenmiş ve Amiodaron'un biyolojik sıvılardaki konsantrasyonlarının elektrokimyasal olarak güvenilir bir şekilde ölçülebileceği görülmüştür.

Genel olarak, geliştirilen kare dalga voltametrik yöntemin hassas, hızlı, ekonomik olması, ayrıca ayırma işlemi gerektirmemesi ve az miktarda numune ile çalışılabilmesi gibi avantajları nedeniyle, literatürdeki kromatografik ve spektroskopik yöntemlere alternatif olabileceği düşünülmektedir.

**KAYNAKLAR**

- Adams, R. N. (1969). Electrochemistry at solid electrodes.
- Al-Dhawailie, A. A. (1995). High performance liquid chromatographic determination of amiodaron in plasma and tissues. *Polymer—Plastics Technology and Engineering*, 28(13), 2391-2400.
- Annu, Sharma, S., Jain, R., & Raja, A. N. (2020). Pencil graphite electrode: An emerging sensing material. *Journal of The Electrochemical Society*, 167(3), 037501.
- Aslan, M., Aydın, F., & Levent, A. (2023). Voltammetric studies and spectroscopic investigations of the interaction of an anticancer drug bevacizumab-DNA and analytical applications of disposable pencil graphite sensor. *Talanta*, 265, 124893.
- Atay, B., Önal, G., & Levent, A. (2023). Electrochemical investigations and determination of antineoplastic agent etoposide at single-use pencil graphite electrode: an eco-friendly and cost effective voltammetric method. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*, 154(7), 765-773.
- Aumatell, A., & Wells, R. J. (1995). Determination of a cardiac antiarrhythmic, tricyclic antipsychotics and antidepressants in human and animal urine by micellar electrokinetic capillary chromatography using a bile salt. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 669(2), 331-344.
- Banan, K., Niknam, S., Ahmadi, M., Tabasi, S., Ghalkhani, M., Adabi, M., & Ghorbani-Bidkoreph, F. (2024). Molecularly imprinted electrochemical sensor based on carbon nanofibers for Amiodarone determination. *Microchemical Journal*, 200, 110365.
- Bard, A. J., & Faulkner, L. R. (2001). Fundamentals and applications. *Electrochemical methods*, 2(482), 580-632.
- Bolderman, R. W., Hermans, J. R., & Maessen, J. G. (2009). Determination of the class III antiarrhythmic drugs dronedarone and amiodarone, and their principal metabolites in plasma and myocardium by high-performance liquid chromatography and UV-detection. *Journal of Chromatography B*, 877(18-19), 1727-1731.
- Croes, K., McCarthy, P. T., & Flanagan, R. J. (1995). HPLC of basic drugs and quaternary ammonium compounds on microparticulate strong cation-exchange materials using methanolic or aqueous methanol eluents containing an ionic modifier. *Journal of Chromatography A*, 693(2), 289-306.
- El-Bagary, R. I., Elkady, E. F., Mowaka, S., & Attallah, M. (2015). Validated HPLC and ultra-HPLC methods for determination of dronedarone and amiodarone application for counterfeit drug analysis. *Journal of AOAC International*, 98(6), 1496-1502.

- Fatima, N., Mandava, K., Khatoon, F., Badar, J., Begum, S. F., Narasimhan, C., ... & Mohammed, W. (2022). CLInical profile and side effects of chronic use of oral amiodarone in cardiology outpatients department (CLIPSE-A study)-a prospective observational study. *Annals of Medicine and Surgery*, 80, 104167.
- Ha, H. R., Kozlik, P., Stieger, B., Bigler, L., & Follath, F. (2001). Metabolism of amiodarone: II. High-performance liquid chromatographic assay for mono-N-desethylamiodarone hydroxylation in liver microsomes. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 757(2), 309-315.
- Hasanzadeh, M., Pournaghi-Azar, M. H., Shadjou, N., & Jouyban, A. (2014). Magnetic nanoparticles incorporated on functionalized mesoporous silica: an advanced electrochemical sensor for simultaneous determination of amiodarone and atenolol. *RSC Advances*, 4(9), 4710-4717.
- Hasegawa, M., Takenaka, S., Kuwamura, M., Yamate, J., & Tsuyama, S. (2007). Urinary metabolic fingerprinting for amiodarone-induced phospholipidosis in rats using FT-ICR MS. *Experimental and toxicologic pathology*, 59(2), 115-120.
- Jensen, R., Peuchant, E., Castagne, I., Boirac, A. M., & Roux, G. (1988, January). Quantitative and qualitative control of amiodarone tablets by direct reflectometry of the near infrared rays. In *Annales Pharmaceutiques Francaises* (Vol. 46, No. 5, pp. 313-321).
- Kayaalp, S. O. (2012). *Akılci tedavi yönünden tıbbi farmakoloji*. Pelikan Yayıncılık.
- Khan, M. A., Kumar, S., Jayachandran, J., Vartak, S. V., Bhartiya, A., & Sinha, S. (2005). Validation of a stability indicating LC method for amiodarone HCl and related substances. *Chromatographia*, 61(11), 599-607.
- Kholoshenko, N. M., Ryasenskii, S. S., & Gorelov, I. P. (2006). All-solid-state ion-selective electrodes for determining amiodarone. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 40, 289-292.
- Kilborn, M. J., Rathore, S. S., Gersh, B. J., Oetgen, W. J., & Solomon, A. J. (2002). Amiodaron and mortality among elderly patients with acute myocardial infarction with atrial fibrillation. *American Heart Journal*, 144(6), 1095-1101.
- Kiliç, A., Aslan, M., Önal, G., & Levent, A. (2023). Firstly electrochemical investigations and determination of anticoagulant drug edoxaban at single-use pencil graphite electrode: An eco-friendly and cost effective voltammetric method. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 31(2), 233-241..
- Kinoshita, H., Taniguchi, T., Nishiguchi, M., Ouchi, H., Minami, T., Utsumi, T., ... & Hishida, S. (2003). An autopsy case of combined drug intoxication involving verapamil, metoprolol and digoxin. *Forensic science international*, 133(1-2), 107-112..
- Kodama, I., Kamiya, K., & Toyama, J. (1997). Cellular electropharmacology of amiodarone. *Cardiovascular research*, 35(1), 13-29.

- Kuhn, J., Götting, C., & Kleesiek, K. (2010). Simultaneous measurement of amiodarone and desethylamiodarone in human plasma and serum by stable isotope dilution liquid chromatography–tandem mass spectrometry assay. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, *51*(1), 210-216.
- Latini, R., Tognoni, G., & Kates, R. E. (1984). Clinical pharmacokinetics of amiodarone. *Clinical pharmacokinetics*, *9*, 136-156.
- Laviron, E. J. J. (1979). General expression of the linear potential sweep voltammogram in the case of diffusionless electrochemical systems. *Journal of Electroanalytical Chemistry and Interfacial Electrochemistry*, *101*(1), 19-28.
- Levent, A. (2017). Voltammetric behavior of acebutolol on pencil graphite electrode: highly sensitive determination in real samples by square-wave anodic stripping voltammetry. *Journal of the Iranian Chemical Society*, *14*, 2495-2502.
- Levent, A., & Önal, G. (2018). Application of a pencil graphite electrode for voltammetric simultaneous determination of ascorbic acid, norepinephrine, and uric acid in real samples. *Turkish Journal of Chemistry*, *42*(2), 460-471.
- Levent, A., & Önal, G. (2018). Simultaneous electrochemical evaluation of ascorbic acid, epinephrine and uric acid at disposable pencil graphite electrode: highly sensitive determination in pharmaceuticals and biological liquids by differential pulse voltammetry. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, *21*(7), 516-525.
- Levent, A., Keskin, E., Yardım, Y., & Şentürk, Z. (2011). Electrooxidation of thiourea and its square-wave voltammetric determination using pencil graphite electrode. *Reviews in Analytical Chemistry*, *30*(1), 45-51.
- Levent, A., Yardım, Y., & Senturk, Z. (2009). Voltammetric behavior of nicotine at pencil graphite electrode and its enhancement determination in the presence of anionic surfactant. *Electrochimica Acta*, *55*(1), 190-195.
- Liu, N., Gao, W., & Song, J. F. (2006). Catalytic adsorptive stripping voltammetry at a carbon paste electrode for the determination of Amiodaron. *Chinese Journal of Chemistry*, *24*(11), 1657-1661. *Methods*, **2**:580-632.
- Maes, A., Baert, K., Croubels, S., De Clercq, D., van Loon, G., Deprez, P., & De Backer, P. (2006). Determination of amiodarone and desethylamiodarone in horse plasma and urine by high-performance liquid chromatography combined with UV detection and electrospray ionization mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*, *836*(1-2), 47-56.
- Ozkan, S. A., Kauffmann, J. M., & Zuman, P. (2015). *Electroanalysis in biomedical and pharmaceutical sciences: voltammetry, amperometry, biosensors, applications*. Springer.



- Önal, G., & Levent, A. (2023). Electrochemical evaluation and determination of vindesine used in cancer chemotherapy at disposable pencil graphite electrode by voltammetric method. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*, *154*(2), 205-213..
- Riekes, M. K., Tagliari, M. P., Granada, A., Kuminek, G., Silva, M. A. S., & Stulzer, H. K. (2010). Enhanced solubility and dissolution rate of amiodarone by complexation with  $\beta$ -cyclodextrin through different methods. *Materials Science and Engineering: C*, *30*(7), 1008-1013.
- Soar, J., Perkins, G. D., Maconochie, I., Böttiger, B. W., Deakin, C. D., Sandroni, C., ... & European Resuscitation Council. (2019). European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation: 2018 update—antiarrhythmic drugs for cardiac arrest. *Resuscitation*, *134*, 99-103.
- Stefan, R. I., Aboul-Enein, H. Y., & Baiulescu, G. E. (1996). Amiodaron-selective membrane electrode. *Sensors and Actuators B: Chemical*, *37*(3), 141-144.
- Wang, J. (2006). Analytical electrochemistry Third edition (Hoboken, New Jersey: A John Wiley & sons, inc.).
- Yamreudeewong, W., DeBisschop, M., Martin, L. G., & Lower, D. L. (2003). Potentially significant drug interactions of class III antiarrhythmic drugs. *Drug Safety*, *26*, 421-438.

## ÖZGEÇMİŞ

### KİŞİSEL BİLGİLER

**Adı Soyadı** : Sülbiye DOĞAN  
**Uyruğu** : T.C.

### EĞİTİM

Derece	Adı	Bitirme Yılı
Üniversite	Sakarya Üniversitesi	2011
Yüksek Lisans	Batman Üniversitesi	2024
Doktora		

### İŞ DENEYİMLERİ

Kurum	Görevi	Yıl
MEB (İstanbul)	Kimya Öğretmeni	2014-2015
MEB (Mardin)	Kimya Öğretmeni	2018-2019
MEB (Batman)	Kimya Öğretmeni	2019-...

### UZMANLIK ALANI

### YABANCI DİLLER

### YAYINLAR