T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

SENTROFENOKSİNİN İLAÇ ÖRNEKLERİNDE DUYARLI BİR ŞEKİLDE SAPTANMASI İÇİN YENİ BİR VOLTAMETRİK YÖNTEMİN GELİŞTİRİLMESİ

Fatma ÖTÜNÇ

KİMYA ANABİLİM DALI

ŞANLIURFA
2020

Evrak Tarih ve Sayısı: 27/08/2020-31842

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Prof. Dr. Mehmet ASLANOĞLU danışmanlığında, Fatma ÖTÜNÇ'ün hazırladığı **"Sentrofenoksinin ilaç örneklerinde duyarlı bir şekilde saptanması için yeni bir voltametrik yöntemin geliştirilmesi"** konulu bu çalışma 27/08/2020 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Harran Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

		İmza
Danışman	: Prof. Dr. Mehmet ASLANOĞLU	*e-imzalıdır*
Üye	: Prof. Dr. Hüseyin ZENGİN	*e-imzalıdır*
Üye	: Doç. Dr. Ayşegül KUTLUAY BAYTAK	*e-imzalıdır*

Bu Tezin Kimya Anabilim Dalında Yapıldığını ve Enstitümüz Kurallarına Göre Düzenlendiğini Onaylarım.

Doç. Dr. İsmail HİLALİ
Enstitü Müdürü

Bu çalışma HÜBAK Tarafından Desteklenmiştir.
Proje No: 20016

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

Bu belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununa göre Güvenli Elektronik İmza ile imzalanmıştır.
Evrak sorgulaması https://ebys.harran.edu.tr/envision/Validate_Doc.aspx?V=BFNFBF8JK adresinden yapılabilir

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖZET..... i
ABSTRACT..... ii
TEŞEKKÜR..... iii
ŞEKİLLER DİZİNİ..... iv
ÇİZELGELER DİZİNİ..... v
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ..... vi
1. GİRİŞ..... 1
1.1. Sentrofenoksin(CPH)..... 1
1.2. Voltametri ve Polarografi..... 1
1.2.1. Voltametrik tekniklerde kullanılan uyarma sistemleri..... 2
1.2.2. Dönüşümlü Voltametri..... 3
1.3. Modifiye Elektrotlar..... 4
1.4. Bor katkılı Elmas Elektrotların (BDDE) Özellikleri..... 5
1.4.2.Kimyasal Sensörlerin Özellikleri..... 5
1.5. Karbon Nanotüp (CNT)..... 5
1.5.1.Karbon Nanotüplerin Özellikleri..... 5
1.6 Nanoteknoloji 6
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR..... 7
3. MATERYAL ve YÖNTEM..... 10
3.1. Materyal..... 10
3.2. Yöntem..... 10
3.2.1. Elektrodun hazırlanması..... 10
4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA..... 11
4.1. Sentrofenoksinini Voltametrik Özellikleri..... 11
4.2. Tarama Hızının Setrofenoksinin Pik Akımı ve Pik Potansiyeline Etkisinin İncelenmesi..... 13
4.3. PH'nın Sentrofenoksinin Pik Akımı ve Pik Potansiyeline Etkisinin İncelenmesi..... 16
4.4.CNTs/BDDE Sisteminde Sentrofenoksine İlişkin Kalibrasyon Eşitliği..... 18
4.5. Çalışma Aralığı, Kararlılık ve Tekrarlanabilirlik Çalışmaları..... 19
4.6.CNTs/BDDEnin Sentrofenoksin Elektroanalizinde Seçimlilik Çalışmaları..... 19
4.7. Önerilen Elektrot ile Kan Numunesinde Sentrofenoksin Saptaması..... 21
5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER..... 22
KAYNAKLAR..... 23
ÖZGEÇMİŞ..... 29

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

SENTROFENOKSİNİN İLAÇ ÖRNEKLERİNDE DUYARLI BİR ŞEKİLDE SAPTANMASI İÇİN YENİ BİR VOLTAMETRİK YÖNTEMİN GELİŞTİRİLMESİ

Fatma ÖTÜNÇ

Harran Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Mehmet ASLANOĞLU
Yıl: 2020, Sayfa:31

Bu çalışmada sentrofenoksin ilacının saptanması için bor katkılı elmas elektrotları karbon nanotüp ile modifiye edilmiştir. Elde edilen modifiye elektrotlar sentrofenoksin molekülünün yükseltgenmesine önemli oranda katalitik bir etki göstermiştir. Ayrıca, sentrofenoksin molekülüne ait sinyalin akım miktarında da artış meydana gelmiştir. Önerilen elektrot ile askorbik asit, dopamin varlığında sentrofenoksin molekülü seçimli olarak saptanmıştır. Dönüşümlü voltametri ile yapılan kalibrasyon çalışmasında, akım-konsantrasyon ilişkisinin $2.0x10^{-7}$ M ile $1.8x10^{-5}$ M aralığında doğrusal olduğu belirlenmiştir. sentrofenoksin için saptama sınırı $9.95x10^{-7}$ M olarak hesaplanmıştır.

ANAHTAR KELİMELER: Sentrofenoksin, nanoyapılı sensörler, modifiye elektrotlar, voltametri, analitik yöntemler, elektroanaliz

ABSTRACT

MSc Thesis

DEVELOPMENT OF A NOVEL VOLTAMMETRİC METHOD FOR THE SENSİTİVE DETERMİNATİON OF CENTROPHENOXİNE İN PHARMACEUTİCALS

Fatma ÖTÜNÇ

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

Supervisor: Prof. Dr. Mehmet ASLANOĞLU
Year: 2020, Page:31

In this study, BDDE electrodes were modified with carbon nanotubes for the determination of centrophenoxine. The modified electrodes obtained exhibited high catalytic activity towards the oxidation of centrophenoxine. Also, a remarkable increase in peak current for centrophenoxine was observed. The proposed electrode was applied for the selective determination of centrophenoxine in the presence of AA, DA. The peak current was linear with centrophenoxine in the range from $2.0x10^{-7}$ M to $1.8x\ 10^{-5}$ M by cyclic voltammetry. The detection limit was $9.95x10^{-7}$ M for centrophenoxine.

KEYWORDS: Centrophenoxine, nanostructured sensors, modified electrodes, voltammetry, analytical methods, electroanalysis

TEŞEKKÜR

Tezimi hazırlama sürecinde büyük katkıları olan sayın hocam ve danışmanım Prof. Dr. Mehmet ASLANOĞLU 'na ve özellikle laboratuvar ortamında çok büyük yardımı olan Tuğçe TEKER 'e çok teşekkür ederim.

Eğitim için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan ve beni her zaman destekleyen biricik ve eşsiz insan babam Mehmet ÖTÜNÇ 'e çok teşekkür eder önünde saygıyla eğilirim.

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1.1. Heyrovsk'nin ilk polarografi cihazı……..... 2
Şekil 1.2. Voltametride kullanılan uyarma sinyalleri.....…… 3
Şekil 1.3. dönüşümlü Voltametride uygulanan akım ve gerilim grafikleri….……..... 4
Şekil 1.4. Karbon Nanotüp……. 6
Şekil 4.1.0,286 µM sentrofenoksinin 0,1 M pH:70 fosfat tampon çözeltisi içinde farklı camsı karbon çalışma elektrot sistemleri kullanılarak alınan dönüşümlü voltamogramları…….…… 12
Şekil 4.2. 0,286 µM sentrofenoksinin 0,1 M pH:70 fosfat tampon çözeltisi içinde farklı camsı karbon çalışma elektrot sistemleri kullanılarak alınan dönüşüm voltamogramı……. 13
Şekil 4.3. $3{,}85\times10^{-5}$ M sentrofenoksinin 0.1 M pH:7.0 fosfat tampon çözeltisi (PBS) İçinde CNTs/BDDE elektrot sistemleri kullanılarak farklı tarama hızlarında alınan Dönüşümlü voltamogramları. …….. 15
Şekil 4.4. 3,85×10-5 M pH 7.0 PBS' de CNTs/BDDE kullanılarak sentrofenoksinin tarama hızına karşı yükseltgenme pik akımlarının grafiği…… 15
Şek il 4.5. 3.85×10^{-5} M Sentrofenoksin(CPH) farklı pH' lardaki 0.1 M fosfat tampon çözeltisinde CNTs/GCE sistemi kullanılarak alınan dönüşümlü voltamogramların genişletilmiş şekli …… 17
Şekil 4.6. CNTs/BDDE kullanılarak 0.1 M fosfat tampon çözeltilerinin pH'ına karşı sentrofenoksin yükseltgenme pik potansiyellerinin grafiği……. 17
Şekil 4.7. 0.1 M pH:7.0 fosfat tampon çözeltisinde CNTs/BDDE çalışma elektrodu kullanılarak sentrofenoksin artan konsantrasyonlarına ilişkin alınan dönüşümlü voltamogramları ……..... 18
Şekil 4.8. 0.1 M pH:7.0 fosfat tampon çözeltisinde CNTs/BDDE kullanılarak Sentrofenoksinin artan konsantrasyonlarına karşı pik akımlarının grafiği…….. 19
Şekil 4.9. Askorbik Asit (AA) ve sentrofenoksin 0.1 M pH:7.0 fosfat tampon çözeltisi içinde CNTs/BDDE çalışma elektrot sistemi kullanılarak alınan dönüşümlü voltamogramları...……. 20

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa No

Çizelge 4.1. Sentetik kan numunesindeki sentrofenoksin geri kazanım ölçümleri (N=5)…… 21

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AA	Askorbik Asit
BDDE	Bor Katkılı Elmas Elektrotlar
CPH	Sentrofenoksin
CNT	Karbon nanotüp
Ep	Pik Potansiyeli
Epa	Anodik Pik Potansiyeli
Epc	Katodik Pik Potansiyeli
Ip	Pik Akımı
Ipa	Anodik Pik Akımı
Ipc	Katodik Pik Akımı
CNF	Karbon Nanofiber
CV	Dönüşümlü Voltametri
C	Konsantrasyon
N	Tarama Hızı
R.S.D	Bağıl Standart Sapma
PBS	Fosfat Tampon Çözelti
WNPs	Tungsten Nanoparçacıklar
IR	İnfrared Spektroskopisi
N	Elektron Sayısı
r^2	Korelasyon Katsayısı
µM	Mikromolar
nM	Nanomolar
M	Molar
mV	Milivolt
Eq	Eşitlik

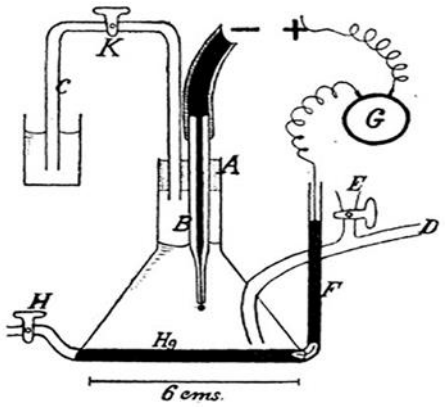
1. GİRİŞ

1.1. Sentrofenoksin (centrophenoxine) (CPH)

1959'da Fransız Ulusal Bilim Merkezi sentrofenoksini ,ilk olarak alzhiemer hastalarında görülen beyne kan akışının yetersizliğinin tedavisi için geliştirmiştir. Ayrıca lusidril ve meklofenoksit olarak da bilinir.Sentrofenoksin kolin etkisini arttıran bir maddedir. Kolin denilen madde ise öğrenilen her bilginin kalıcı beleğe aktarılması için gereken maddedir. Asetil kolin olarak da bilinen bu madde matematiksel işlemlerden, ezberlemeden, mantık yürütmeden tutunda her türlü zihinsel yetenekler için gereklidir. Sentrofenoksin kullanımı asetil kolinin etkisini daha çok aktive etmektedir.Beyne kan akışını hızlandırır ve oksijen emilimini arttırarak beyni daha aktif hale getirir.Sentrofenoksin yaşlandıkça hücrelerde biriken lipofuscini (yaşlılık pigmenti) azaltmaktadır. Lipofuscin; Sinir hücrelerinin yapısında yer alan lizozomlar ile sindirilemeyen maddelerden oluşan, yaşlanmayla sayıları artan, sarı kahverengi pigment.

1.2. Voltametri ve polarografi

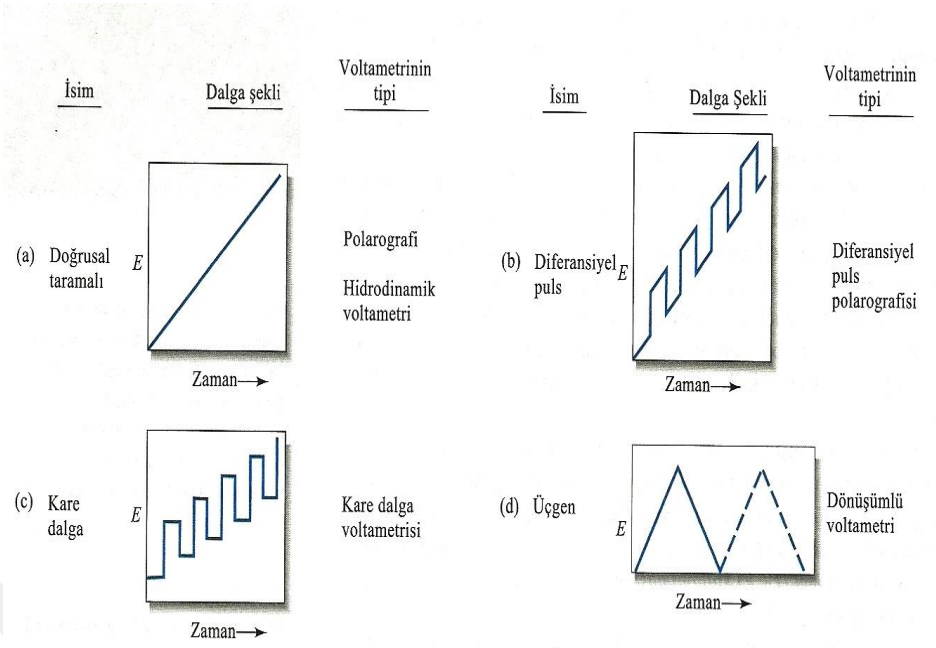
Dengedeki bir elektrokimyasal hücreye dışarıdan farklı bir gerilim uygulanırsa, sistem yeniden dengeye ulaşmaya çalışır ve bu sırada bir elektrot tepkimesi olur, yani akım geçer. Voltametrik analizler akım-derişim-gerilim ilişkilerinin çalışma elektrotu ile incelenmesine dayanır (Skoog ve ark., 1998). Jaroslav HEYROVSKY 1920'lerde elektroliz çözeltilerindeki değişikliğin nicel ve nitel değerlerini araştırırken ,elektroliz olayı sırasında elektrotlarda biriken metal iyonların neden olduğu istenmeyen polarlanmayı engellemek için yüzey gerilimi yüksek cıvadan yapılmış (bir damla boyutuna indirgenmiş) elektrotlar kullanmıştır. Polarogram denilen akım-gerilim eğirileri oluşturarak polarografinin oluşumunda öncü olmuştur. 1959 yılında Jaroslav Heyrovsky Nobel Kimya Ödülü'nü polarografi alanındaki çalışmaları ile kazanmıştır.



Şekil 1.1. Heyrovsky nin ilk polarografi cihazı

Voltametrik ölçümler için kullanılan cihazlara genel olarak verilen isim potansiyostattır.Voltametrik tekniklerde yardımcı elektrot, çalışma elektrodu ve referans elektrodu kullanılır. Çalışma elektrodu olarak cıva,camsı karbon,altın ve platin kullanılmaktadır. Yardımcı elektrotlarda platin ve camsı karbon kullanılırken,referans elektrotlarda gümüş/gümüş klorür ve kalomel (cıva klorür) tercih edilir.

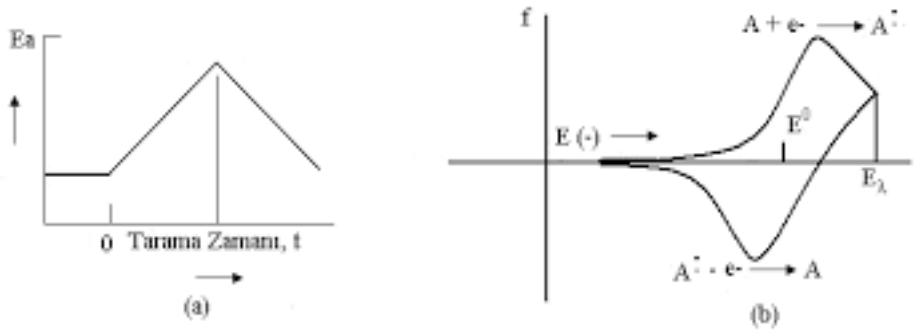
1.2.1. Voltametrik tekniklerde kullanılan uyarma sinyalleri



Şekil 1.2. Voltametride kullanılan uyarma sinyalleri

1.2.2. Dönüşümlü voltametri

Dönüşümlü voltametri, kantitatif analiz, elektrot reaksiyonlarının kinetiklerinin incelenmesi, yüzey modifikasyonu, bazı sabitlerin bulunması (örneğin;D,n,E,i……..), adsorbsiyon ve difüzyon olaylarının incelenmesi, elektrokimyasal reaksiyonların mekanizmalarının incelenmesi ,karmaşık yapıların açığa kavuşturulması vb. bir çok alanda kullanılır. Numuneyi içeren çözeltiye, çalışma elektrodu ile doğrusal olarak artan potansiyel uygulandığında akım-gerilim eğrisi pik şeklinde oluşur.



Şekil 1.3. a) dönüşümlü voltametride uygulanan gerilim grafiği b) Akım-gerilim eğrisi

Elektrodun tarama hızı ölçülürken, potansiyel standart indirgenme poatnsiyeline ulaştığında madde indirgenmeye başlar. Potansiyel negatif değerlere ulaştıkça elektrot yüzeyindeki maddenin indirgenme hızı ve buna bağlı olarak da daha fazla madde indirgeneceğinden akım değeri artar.

Dönüşümlü voltametri Şekil 1.3. b'de görüldüğü gibi potansiyel eksende yer alan ileri ve geri piklerin konumları, ileri ve geri taramalardaki akım oranları ve pik akımlarının tarama hızına bağlı olması analiz edilir.

1.3. Modifiye Elektrotlar

Elektrodun modifiye edilmesi, elektroaktif türlerin yükseltgenme ve indirgenme potansiyellerini azaltmayı, metal iyonlarının zenginleştirilmesini, iyon değiştirme özelliklerinden yararlanarak elektroaktif olmayan türlerin belirlenmesini sağlar. Kimyasal yapısı doğrudan araştırılmak istenen elektrotlar için hazırlanan modifiye elektrotların gelişimi son yirmi yılda popülerlik kazanmıştır.

1.4. Bor Katkılı Elmas Elektrotların (BDDE) Özellikleri

İletkenlik özelliği gösteren BDDE, grafit veya camsı karbon gibi geleneksel karbon elektrotların özelliklerine sahip olan BDDE'da elmas elektrotların başlıca özellikleri geniş potansiyellerde çalışma aralığına sahip olması, düşük kapasitans ve kararlılık olarak gösterilebilmesidir. Elmas filmler, hidrojen/oksijen çıkışı ile ilgili potansiyel aralığı neredeyse 4 V kadardır. BDDE platin elektrot ile kıyaslandığında BDDE'dun potansiyel aralığı platin elektrotuna nazaran 2 V kadar daha yüksektir. Bu elektrotlar bozulmaya karşı direnç kazanmıştır.

1.4.1. Kimyasal sensörlerin özellikleri

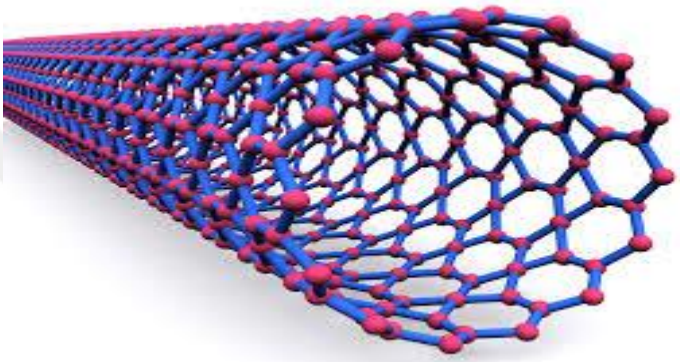
Kimyasal sensörler kararlı, seçici, yüksek duyarlı, geniş ölçme aralığı, kalibrasyon gereksinimi, tekrarlanabilir ve hızlı cevap verme özelliğine sahip olmalıdır. Bunun yanında kullanım ömrünün uzunluğu , basit ve ucuz tercihi ekonomik açıdan kolaylıklar oluşturur. Hızlı cevap vermesi zaman kaybını önler. Küçültülebilir ve sterilize edilebilir de olmalıdır.

1.5. Karbon Nanotüp (CNT)

Her alanda olduğu gibi insanoğlu teknolojide de gelişimini sürdürmektedir. Teknolojideki bu sınırsız gelişmeler nanoparçacık kavramını ortaya çıkarmıştır. Nanoteknoloji son yıllarda yoğun bir şekilde kullanılmış ve bunun sonucunda bize karbon nanotüpleri sunmuştur. Karbon nanotüplerin (CNT) kararlı yapısı, farklı fiziksel ve kimyasal sonuçlar vermesi ve bunu sadece geometrik yapısı değiştirilerek elde edilmesi onu kullanışlı hale getirmektedir. Karbon nanotüpler elektronik , moleküler ve yapısal özellikleri sayesinde kararlıdır.

1.5.1. Karbon nanotüplerin özellikleri

Yüksek çözünürlüklü mikroskobik teknikler sayesinde karbon nanotüplerin yapısındaki gizem ortaya çıkmaktadır. Yapılan araştırmalar nanotüplerin kristal grafitlerden oluşan hegzagonal yapıdaki karbon atomların oluşturduğu silindirik yapılar olduğu anlaşılmıştır. Armchair,zigzag ve chiral olmak üzere üç tip nanotüpten bahsedilebilir.



Şekil.1.4 Karbon Nanotüp

Karbon nanotüplerin elektriklsel özelliği ise yarı metal grafit levhasına sahip olmasından kaynaklıdır. Grafit levhalar yuvarlanarak oluşturduğu daire çevresinde elektronların kuantum mekaniksel dalga fonksiyonları uyumlu olarak sıralanır.Karbon nanotüpler mekaniksel olarak ta çok sağlam ve elastiki bir yapıya sahiptir. Yüksek basınçta çabuk kırılabilen karbon fiberlerinin aksine karbon nanotüpler ne kadar basınç uygulansa da elastiki yapıları sayesinde kırılmaya karşı dayanıklıdır.

1.6. Nanoteknoloji

Nanoteknoloji oldukça geniş bir çalışma alanı sunmakta ve bu alan gün geçtikçe artmaktadır. Özellikle fizik, kimya, biyoloji, bilgisayar, malzeme bilimi,

elektronik ve tıp gibi alanlarda dikkat çekici çalışmalarla adından söz ettirmektedir. Bu teknoloji sayesinde damarlarımızda dolaşacak bir uzman bile üretilebilecektir.

Nanoteknolojinin sınırsız üretim alanı sayesinde uzun ömürlü ve dayanıklı ulaşım araçları, kir ve pas tutmayan eşyalar, kendi kendine temizlenen kıyafetler üretilebilecektir. Tıp alanında yapılabilecek çalışmalar ise insan hayal gücünün ötesine geçecektir. Örneğin; insan vücudunda dolaşan biyolojik ve farmokolojik bilgisayarlar. Nanteknoloji gelecekte insanlığın büyük değişimlerle karşılaşacağını şimdiki çalışmaları ile belli ettirmektedir. Herkesin kendine ait bir nano dünyası olduğunu hayali kurulabilir .Nano dünya ve makro dünya arasındaki fark düşünüldüğünde bir çok kimyasal gizem de ortadan kalkmış olacaktır.Nano teknoloji sayesinde üretilen nanotüpler, nanopartiküller ve nanokablolar vs. hassas ölçüm ve araştırmalara olanak sağladığı için büyük önem arz etmektedir.

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Farmasötik preparatların kalite kontrolüne ilişkin gereklilikler nedeniyle, farmakolojik preparatlardaki ilaçların konsantrasyonlarındaki çeşitli kimyasalları ölçmek için yeni hassas ve seçici analitik metotların elde edilmesinde önemli derecede bir beklenti vardır. Voltammetrik sensörler özellikle güçlü bir analitik aracı temsil eder. Nanoyapılı modifiye elektrotlar son zamanlarda hem farmasötik preparatların hem de gıda örneklerinin analizinde kapsamlı uygulamalar bulmuştur (Santos, 2015; Zhang ve ark., 2013; Liu ve ark., 2016b). Son yıllarda insan hastalıklarının teşhisinde, önlenmesinde ve tedavisinde kullanılan farmasötik olarak aktif bileşiklerin hassas analizi yöntemlerinde olağanüstü bir ilerleme kaydedilmiştir (Beltagi ve ark., 2007; Gopal ve Reddy, 2018; Kalambate ve ark., 2017, Chitravathi ve Munichandraiah, 2016). Keşif aşamasından yeni bir ilaç ürününün geliştirilmesi sırasında, analitik kimya büyük bir rol oynamaktadır (Dehdashtian ve ark., 2016). Farmasötik ve biyomedikal analiz, uygulamalı analitik kimyanın en önemli dalları arasındadır (Garrido ve ark., 2003). Elektrokimya, eczacılıkta bir dizi olası uygulama ile hızlı büyüyen bir alandır (Moreira-Ferreira ve Cruz-Vieira, 2017). Elektroanalitik yöntemlerin çeşitliliği, elektrokimyanın ilaç araştırma ve geliştirmenin çeşitli aşamalarında uygulanmasına izin verir. Fonksiyonel grupların oksidasyonu ve indirgenmesi ayrıca organik sentezde önemli dönüşümlerdir ve bu nedenle, farmakolojik açıdan ilginç moleküllerin elektroorganik sentezi ilaç araştırmalarının ilk aşamalarında kullanılabilir. Modern elektroanalitik teknikler kullanılarak, ilaçların biyolojik olarak önemli makromoleküllerle etkileşimleri incelenebilir (Liu ve ark., 2016a). Öte yandan, elektroanalitik yöntemler, göreceli olarak basit ve ucuz ve hızlı analiz süresi ile genellikle olağanüstü derecede tekrarlanabilir bir şekilde yüksek hassasiyet, seçicilik ve doğruluk sunan güçlü ve çok yönlü bir analitik araçtır (Beltagi ve ark., 2007). Elektroanalitik yöntemler çok geniş konsantrasyon aralığında çalışılabilmesi nedeniyle de önemli yararlar sağlamaktadır (Ghorbani-Bidkorbeh ve ark., 2010). Farmasötik örneklerin analizinde elektrokimyasal tekniklerin uygulanması son yıllarda önem kazanmıştır. Voltametri, yeni sistemlerin elektrokimyasal reaksiyonları hakkında nitel bilgi elde etmek için en yaygın

kullanılan tekniktir. Ayrıca özellikle organik kimya ve farmasötik bileşikler alanında oldukça karmaşık elektrot reaksiyonları hakkında bilgi edinmede çok yararlı olduğu kanıtlanmıştır (Wang ve ark., 2016b; Chitravathi ve Munichandraiah, 2016). Voltametri, ayrıca farmasötik örneklerin analizde belki de en etkili elektroanalitik tekniktir (Ciepiela ve ark., 2016). Katı elektrotlar söz konusu olduğunda, mükemmellikleri, yeni elektrot materyallerinin araştırılması ve elektrokimyasal sensörlerin geliştirilmesine yönelim sağlamaktadır (Madrakian ve ark., 2016). Kimyasal olarak modifiye edilmiş elektrotlar, elektroanalitik uygulamalar için spesifik yüzey özellikleri elde etmek amacıyla farklı reaktifler kullanılarak modifiye edilmiş iletken veya yarı iletken malzemelerden oluşur (Madrakian ve ark, 2016; Babaei ve ark., 2011; Tajyani ve Babaei, 2018). Elektroanalitik amaçlar için, elektrot yüzeylerinin bu tür kasıtlı olarak değiştirilmesi, hassasiyeti, seçiciliği ve stabiliteyi geliştirmeyi amaçlar (Shahrokhian ve Fotouhi, 2007; Moreira-Ferreira ve Cruz-Vieira, 2017). Nano boyutlu malzemelerin, nanoyapılı malzemeler olarak da adlandırılan, sensör alanlarında nanoteknolojiyi kullanarak hızlı bir şekilde gelişmesine neden olan bir dizi yeni ve ilginç fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir (Xu ve ark., 2013; Wang ve ark., 2016a). Bunların arasında, eşsiz özelliklere ve gelişmiş elektrokimyasal performanslara sahip çeşitli yeni karbon malzemeleri ortaya çıkmış ve nano boyutlarına ve özel yapılarına bağlı olarak elektroanalizde güvenilir alternatifler olarak ortaya çıkmışlardır (Wang ve ark., 2016a). Elektrokimyasal nanosensörler, son zamanlarda, diğer sensör ve tekniklerle karşılaştırıldığında düşük saptama sınırları, daha geniş doğrusal tepki aralığı, hassasiyet, kararlılık ve tekrar üretilebilirlik gibi bazı büyük avantajlara sahip olan farmasötik ve biyomedikal endüstrilerinde kapsamlı uygulamalar bulmuşlardır (Sanati ve ark, 2014; Baytak ve Aslanoglu, 2015). Karbon nanotüpler giderek daha önemli bir nanomalzemeler grubunu temsil etmekte ve son zamanlarda elektrokimyasal sensörlerin hazırlanmasında büyük ilgi görmüştür (Sanati ve ark., 2014; Messaoud ve ark., 2017). Günümüzde, nanoteknolojinin hızlı gelişimiyle, karbon nanotüpleri, metal ve metal oksit nanoparçacıkları gibi çeşitli nanomalzemelerin yanı sıra hibritleri elektrokimyasal sensörlerin elde edilmesi için kullanılmaktadır (Ghaedi ve ark., 2016). Son yıllarda, metal nanoparçacıkları, olağandışı fiziksel ve kimyasal özelliklerinden dolayı elektroanalizde yer almaya

başladı (Arvand ve Hassannezhad, 2014). Nano boyutlarından dolayı bu tür malzemeler, elektroanalitik tekniklerde kullanıldığı zaman yüksek oranda kütle taşımasına, yüzey alanının artmasına ve elektrokatalitik aktivitenin yüksek olmasına yol açmaktadır (Baytak ve ark., 2016). Bu çalışmada, hazırlanmış olan yeni bir elektrokimyasal yöntem ile sentrofenoksinin saptanmasına uygulanıldı, literatürle karşılaştırıldığında daha yüksek elektrotkatalitik etkiye sahip, daha kararlı, daha düşük madde miktarlarına duyarlı elektrot hazırlandı ve böylece farmasötik örneklerde sentrofenoksinin çok daha düşük miktarları bile yüksek doğruluk ve yüksek kesinlikle saptanıldı.

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Materyal

Askorbik asit (AA), sentrofenoksin (CPH) Sigma-Aldrich (St. Louis, USA) firmasından alınmıştır. Kloroform ise Merck firmasından alınmıştır. Çözeltiler, pH değeri 7.0 olan 0.1 M fosfat tamponunda hazırlandı. Voltammetrik deneyler Eco-Chemie Autolab PGSTAT 12 potentiostat/galvanostat (Utrect, The Netherlands with the electrochemical software package 4.9) voltammetrik cihazı kullanılarak yapıldı. Camsı karbon elektrotlar çalışma elektrotu, Pt tel yardımcı elektrot ve Ag/AgCl ise referans elektrot olarak kullanıldı.

3.2. Yöntem

3.2.1. Elektrodun hazırlanması

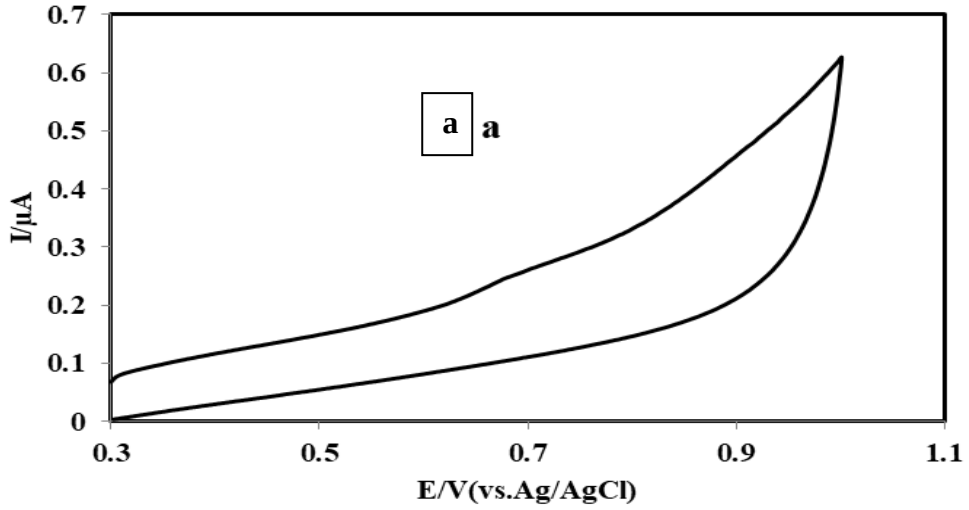
25mL'lik bir reaksiyon balonuna alınan 0.05g CNT üzerine çözücü olarak kloroform ile tamamlanarak hazırlanan 5 mg/25 mL'lik [1/5'lik (m/V)] çözelti ultrasonik banyoda yaklaşık 1 saat ultrasonik olarak süspanse edildi. Hazırlanan bu süspansiyondan bir mikropipet varlığıyla 1 µL, 2 µL, 3 µL, 4 µL ve 5µL'lik kısımlar üstte açıklandığı gibi temizlenen ve elektroaktifleştirilen camsı karbon elektrotların yüzeyine damlatıldı ve bir nozul yardımıyla yüzeye üflenen azot gazıyla kloroformu uçuruldu ve yüzeyin CNTs malzemeyle modifiye edilmesi sağlandı. Elektrotlar saf su ile yıkandı ve 0.1 M PBS tampon çözeltisine daldırılarak saklandı. Bu yeni elektrokimyasal sensörler kullanılmadan önce 0.1 M pH 7.0 PBS içinde 0 V ile +0.9 V arasında 10 dönüşümlü tarama yapılarak elektroaktif kullanıma hazır hale getirildi.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA

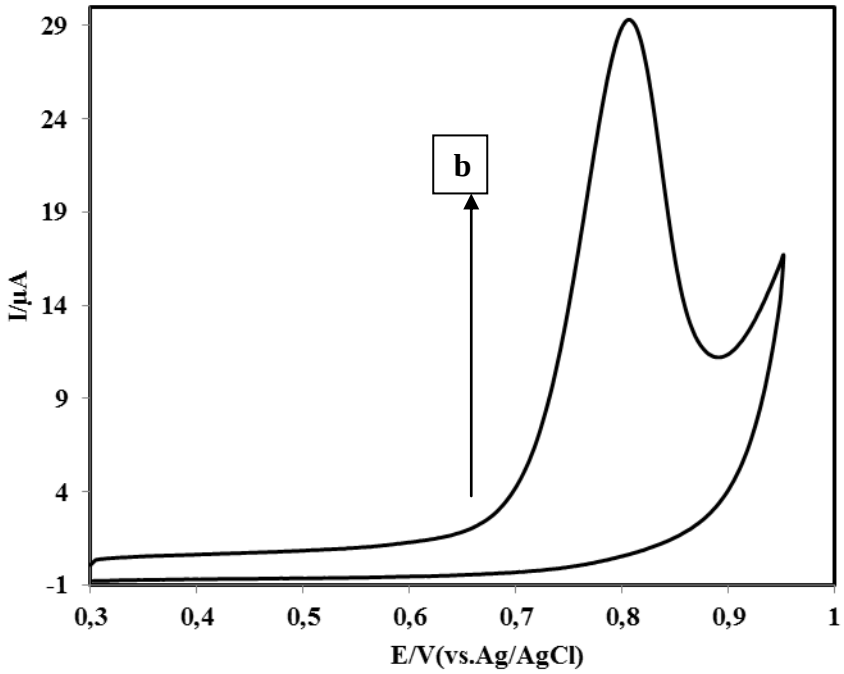
4.1. Sentrofenoksinin Voltametrik Özellikleri

pH'ı 7.0 olan 0.1 M PBS'de, terbütalin sentrofenoksin molekülünün yalın elektrot yüzeyindeki voltamogramı şekil 4.1'de verilmiştir. Buna göre, a ile gösterilen voltamogramda yalın bor katkılı elmas elektrot (BDDE) yüzeyinde elektrokatalitik etki görülmemektedir. Buna göre, a ile gösterilen voltamogramda yalın bor katkılı elmas elektrot BDDE yüzeyinde CPH yükseltgenmesine ait elektrokimyasal reaksiyon oldukça yavaş gerçekleşmekte ve bu yüzden aşırı potansiyele ulaşıldığında elektron transferi gerçekleşmekte ve aşırı bir potansiyele ulaşıldığında elektron transferi yapabilmeyi başarmaktadır.Yalın bor katkılı elmas elektrot CPH yükseltgenmesine karşı gösterdiği pik akımına bakıldığında pik akımının oldukça düşük olduğu görülmektedir. Buda BDDE yalın bor katkılı elmas elektrot CPH yükseltgenme reaksiyonuna duyarlılığın çok az olduğunu göstermektedir.

pH'ı 7.0 olan 0.1 M PBS'de, modifiye elektrot yüzeyinde sentrofenoksin molekülüne ait dönüşümlü voltamogramı Şekil 4.1'de verilmiştir. Şekil 4.1'de b ile gösterilen voltamogramda, CNT/BDDE ile modifiye edilen elektrot yüzeyindeki sentrofenoksin 0.88V civarında yükseltgenme piki vermiştir. Bu durum, CNTs/BDDE yüzeyinde elektron transferinin hızlı bir şekilde gerçekleştiğini göstermiştir. Ayrıca yalın elektrot ile karşılaştırıldığında hem sentrofenoksin molekülünün voltametrik davranışı gayet düzelmiş ve akımda oldukça önemli bir artış elde edilmiştir.



Şekil 4.1. $3.85x10^{-5}$ CPH nin yalın BDDE ile voltamogramı 0.1 M PBS pH 7.0'de Tarama hızı: 50 mV/s.



Şekil.4.2. $3.85x10^{-5}$ M CPH'nin CNT/BDDE alınan voltamogramı 0.1 M PBS için pH 7.0. 'de Tarama hızı: 50 mV/s.

4.2. Tarama hızının Sentrofenoksin Pik Akımı ve Pik Potansiyeline Etkisinin İncelenmesi

Dönüşümlü voltametride tarama hızının sentrofenoksin pik akımı ve pik potansiyeline etkisi CNTs/BDDE elektrot sistemi kullanılarak aynı koşullar altında incelendi. Şekil 4.3.'de 3.85×10^{-5} M sentrofenoksinn 0.1 M pH:7.0 PBS'de CNTs/BDDE sistemi kullanılarak farklı tarama hızlarında alınan dönüşümlü voltamogramları verilmiştir.

Şekil 4.3.'deki dönüşümlü voltamogramlara bakıldığında CNTs/BDDE elektrot sisteminde tarama hızı arttıkça sentrofenoksinin yükseltgenme pik akımı artmaktadır. CNTs/BDDE elektroda ait voltamogramlarda tarama hızına karşı sentrofenoksinin oksidasyon pik akımları grafiğe geçirildiğinde Şekil 4.4.'deki gibi bir doğru elde edilmektedir. Bu da sentrofenoksinin CNTs/BDDE elektrot sisteminde adsorbsiyon kontrollü bir elektrot reaksiyonu gerçekleştirdiğini göstermektedir.

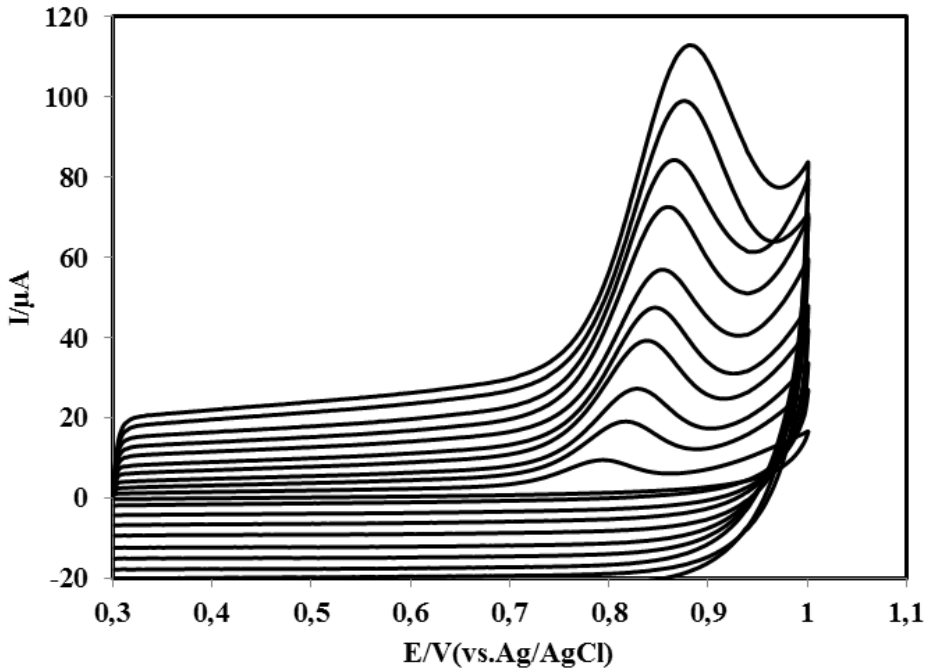
$$\text{Ipa } (\mu A) = 0.0380\upsilon^{1/2}\ (mV/s) + 0.9285 \qquad R^2 = 0.996 \qquad (4.1)$$

CPH'nin tarama hızının artmasıyla pik potansiyelinde pozitif yönde bir kayma meydana geldiği görülmektedir. CPH' nin elektrot reaksiyonunda kaç elektrona ilişkin yükseltgenme gerçekleştirdiği hesaplanmıştır.

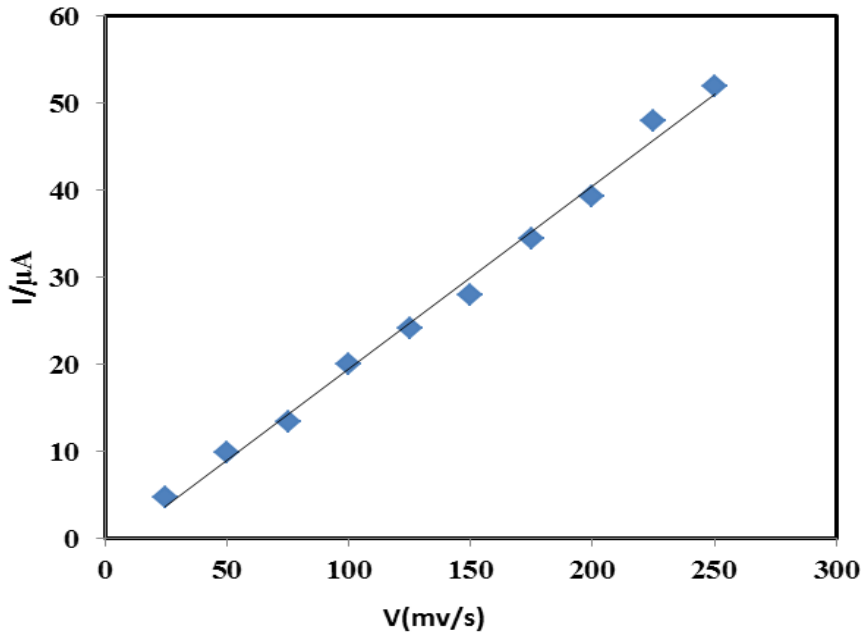
$$\text{Epa} = E^0 + \left(\frac{RT}{\alpha nF}\right)\ln\left(\frac{RTk^0}{\alpha nF}\right) + \left(\frac{RT}{\alpha nF}\right)\ln v \qquad (4.2)$$

olarak belirlenmiştir. Bu denklemin korrelasyon katsayısı $R^2=0.990$ olarak hesaplanmıştır. Bu denklemin eğiminin 0.0380 olan değeri denklem 4-2 için (RT/ αnF) değerine karşılık gelir. Bu da CPH' nin elektrokimyasal yükseltgenme prosesinin 2 elektron transferiyle gerçekleştiğini göstermektedir. Burada E^0 formal potansiyel, α transfer katsayısı, k^0 heterojen hız sabiti, n yükseltgenme reaksiyonuna

ilişkin transfer edilen elektron sayısı ve v tarama hızını simgelemektedir. Deneysel şartlarda R=8.314 joule/mol.^{0}K, T=298 ^{0}K, F=96500 ve tersinmez reaksiyonlarda α=0.5 olarak alınmaktadır.



Şekil 4.3. 3.85x10^{-5} M Sentrofenoksin voltamogramı; CNTs/BDDE 0.1 M PBS çözeltisinin pH 7.0 'de Tarama hızları: 25 mV/s, 50 mV/s, 75 mV/s, 100 mV/s, 125 mV/s, 150 mV/s, 200 mV/s, 225 mV/s, 250 mV/s.



Şekil 4.4. Sentrofenoksinin tarama hızına karşı anaodik pik akımının grafiği.

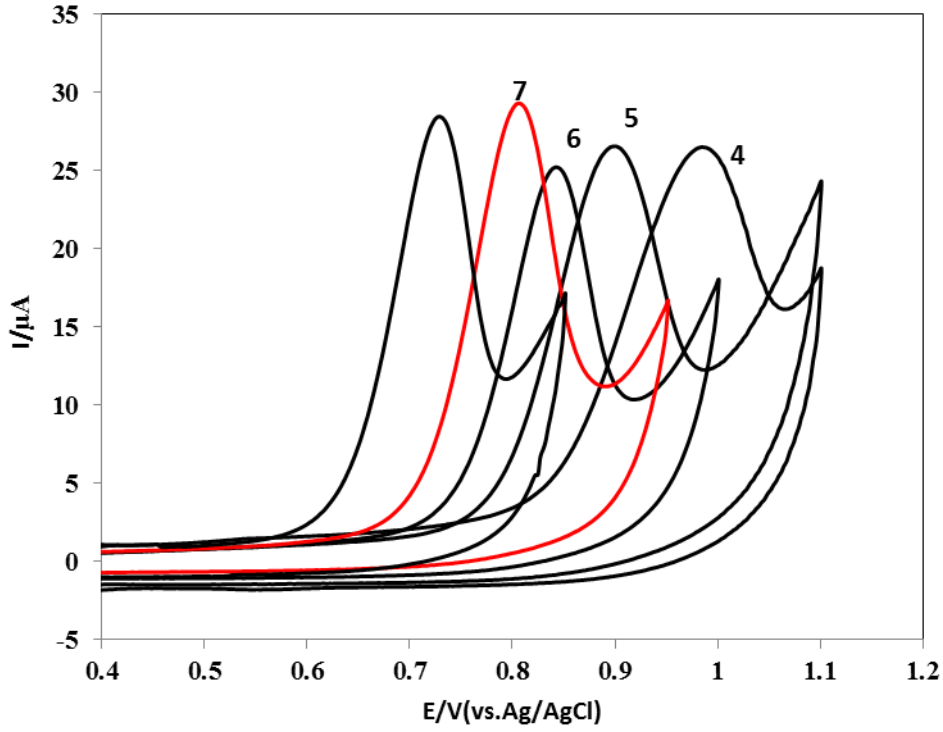
4.3. pH' nın Sentrofenoksinin Pik Akımı ve Pik Potansiyeline Etkisinin İncelenmesi

CNTs/BDDE sistemi kullanılarak sentrofenoksin ortam pH'sına bağlı olarak elektrokimyasal özelliklerinin incelenmesi için farklı pH' lardaki 0.1 M PBS çözeltilerinde dönüşümlü voltamogramları alınmıştır. Şekil 4.5.'de 3.85×10^{-5} M sentrofenoksin farklı pH'lardaki 0.1 M PBS çözeltileri içindeki dönüşümlü voltamogramları verilmiştir. Farklı pH' lardaki 0.1 M PBS çözeltisi içinde bulunan sentrofenoksinde yükseltgenme pik potansiyelinin pH arttıkça katodik yönde kayma yaptığı Şekil 4.5.' de görülmektedir. pH' nın artmasıyla pik potansiyelinde meydana gelen bu kayma sentrofenoksinin elektrokimyasal reaksiyonunda elektron transferiyle birlikte proton transferi yaptığını göstermektedir. Epa-pH ilişkisini gösteren grafik Şekil 4.6.'da verilmiştir. Bu grafiğe ilişkin korelasyon eşitliği ve korrelasyon katsayısı sırasıyla,

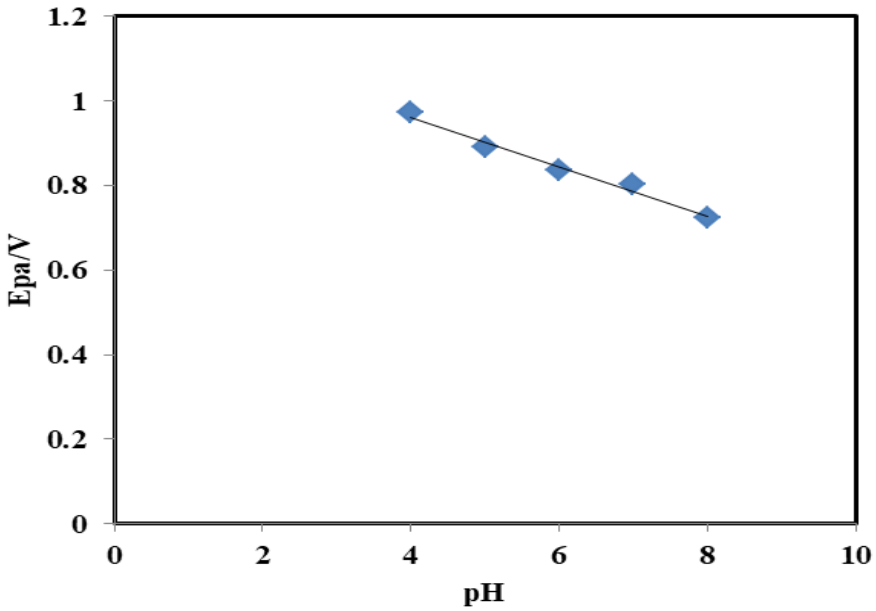
$$Epa(V)= -0.0746pH+1.2381 \quad R^2=0.991 \qquad (4.4)$$

olarak hesaplanmıştır. Epa-pH grafiğinin eğiminin 0.074 V/pH olması eşitliğe göre sentrofenoksinin elektrot reaksiyonunda transfer edilen proton/elektron oranının 2:2' e tekabül ettiğini göstermektedir. Sentrofenoksin nin transfer ettiği elektron sayısının 2 e^- olduğu bilindiğine göre proton sayısının da 2 olduğunu ispatlamaktadır. Burada Epa: yükseltgenme pik potansiyelini, E^0: standart pik potansiyelini, m: elektrokimyasal reaksiyona ilişkin transfer edilen proton (H^+) sayısını ve n: elektrokimyasal reaksiyona ilişkin transfer edilen elektron (e^-) sayısını simgelemektedir.

$$Epa = E^0 - \frac{0.059m}{n} pH \quad (4.5)$$



Şekil 4.5. 3.85×10^{-5} M Sentrofenoksin farklı pH' lardaki 0.1 M fosfat tampon çözeltisinde CNTs/BDDE sistemi kullanılarak alınan dönüşümlü voltamogramların. Tarama hızı: 50mV/s. Denge süresi: 5s.



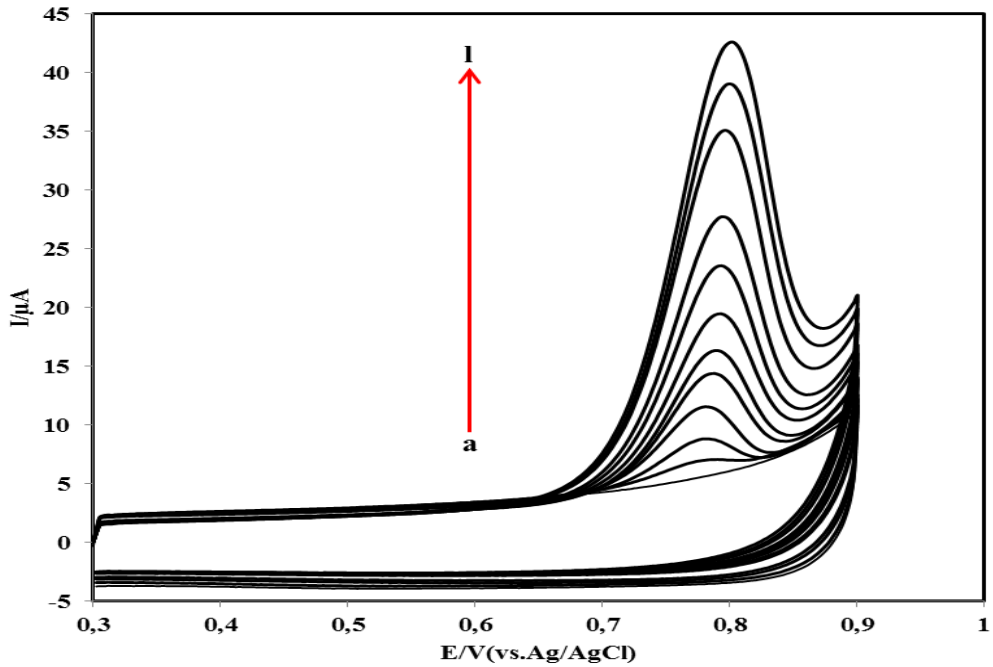
Şekil 4.6 CNTs/BDDE kullanılarak 0.1 M PBS çözeltilerinin pH' sına karşı sentrofenoksi' nin yükseltgenme pik potansiyellerinin grafiği

4.4. CNTs/BDDE Sisteminde Sentrofenoksin İlişkin Kalibrasyon Eşitliği

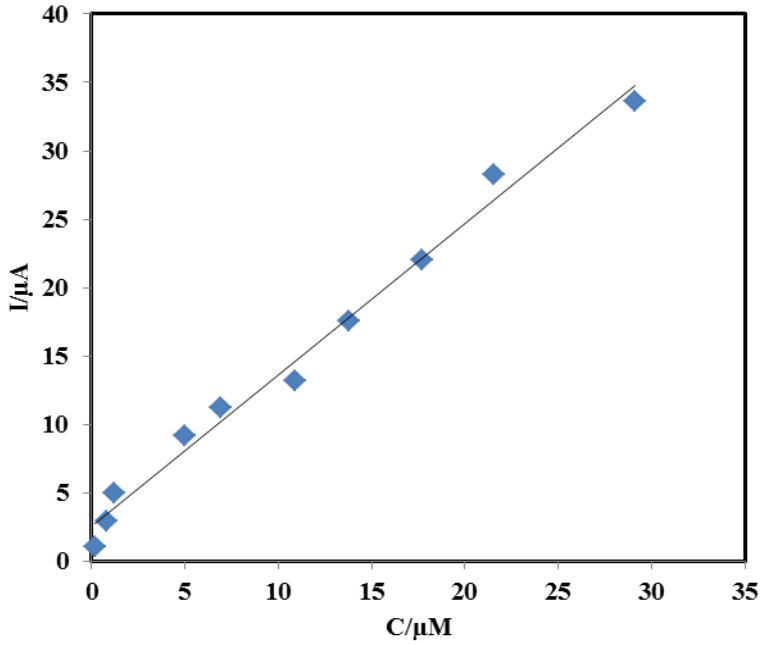
Sentrofenoksin 0.1 M pH:7.0 PBS'de artan konsantrasyonlarına karşı dönüşümlü voltametri ile alınan voltamogramları Şekil 4.7.'da verilmiştir. Bu kalibrasyon voltamogramındaki parametreler; Tarama hızı: 50 mV/s. Denge süresi: 5s. olarak kullanılmıştır. CNTs/BDDE elektrot sistemi kullanıldığında sentrofenoksinin konsantrasyonunun artışına karşın pik akımının düzenli olarak arttığı görülmektedir. Dönüşümlü voltametride artan konsantrasyonlara karşı alınan voltamogramların pik akımları grafiğe geçirildiğinde şekil 4.8.' da görüldüğü gibi bir doğru elde edilmektedir. Bu grafiğe ilişkin korrelasyon eşitliği ve korelasyon katsayısı;

$$Ip(\mu A)=0.2556(nM)+0.0586 \quad R^2=0.993 \qquad (4.6)$$

olarak hesaplanmıştır. Bu yeni elektrot sisteminde sentrofenoksin için doğrusal çalışma aralığının 2.0×10^{-7}-1.8×10^{-5} M ve saptama limitinin 9.95×10^{-7} M olarak belirlenmiştir.



Şekil 4.7. 0.1 M pH:7.0 fosfat tampon çözeltisinde CNTs/BDDE çalışma elektrodu kullanılarak sentrofenoksin artan konsantrasyonlarına ilişkin alınan dönüşümlü voltamogramları. Tarama hızı: 50 mV/s. Denge süresi:5s CPH konsantrasyonlar: (sırasıyla aşağıdan yukarıya doğru) a) 0.0M; b) 2.0×10^{-7} M; c) 8.0×10^{-7} M; d) 1.2×10^{-6} M; e) 5.0×10^{-6} M; f) 7.0×10^{-6} M; g) 1.1×10^{-6} M; h) 1.4×10^{-5} M; ı) 1.8×10^{-5} M.



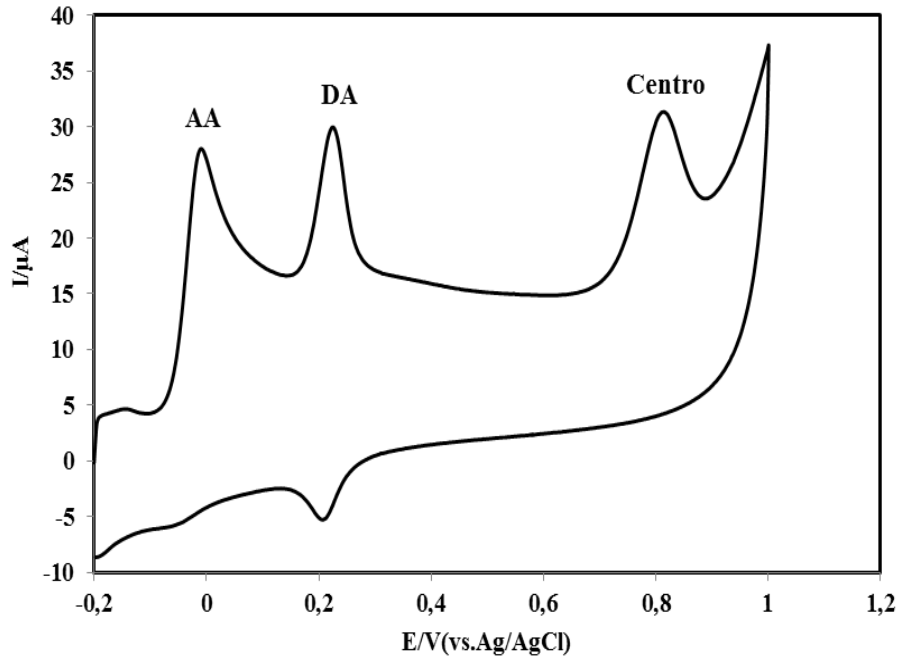
Şekil 4.8. 0.1 M pH 7.0 PBS' de CNTs/BDDE kullanılarak Sentrofenoksin' in artan konsantrasyonlarına karşı pik akımlarının grafiği.

4.5. Kararlılık ve Tekrarlanabilirlik Çalışmaları

3.85×10^{-5} M sentrofenoksin CNTs/BDDE elektrodun dönüşümlü voltametride alınan 10 dönüşümlü taramasına ilişkin B.S.S %' nin ≈1.09% olduğu hesaplanmıştır. Bu verilere göre bu CNTs/BDDE sistemi senrofenoksin saptanmasına ilişkin iyi bir kararlılık, tekrarlanabilirlik ve duyarlılık göstermiştir.

4.6. CNTs/BDDE nin Sentrofenoksin Elektroanalizinde Seçimlilik Çalışmaları

Şekil 4.9 da 4.0×10^{-5} M AA, 1.2×10^{-6} M DA, 8.5×10^{-6} M sentrofenoksin karışımının pH 7.0 0.1 M PBS'de CNTs/BDDE yüzeyindeki dönüşümlü voltamogramları verilmiştir. Kompozit elektroda ait voltamograma bakıldığında ortamda bulunan 3 farklı maddeye ait olan üç yükseltgenme piki görülmektedir. CNTs/BDDE sistemi sentrofenoksin ile kimyasal tepkimesinde elektrokatalitik bir etki sağlayarak bu üç maddenin elektrokimyasal yükseltgenmelerinin gerçekleştiği görülmektedir. Böylece bu elektrokatalitik etki sayesinde oldukça hızlı bir elektron transferi gerçekleştirerek ayrılmanın daha iyi olması sağlanmıştır. Burada kompozit BDDE' nin sağladığı oldukça önemli bir avantajdır.



Şekil 4.9. 4.0×10^{-5} M AA, 1.2×10^{-6} M DA, 8.5×10^{-6} M Sentrofenoksinin CNTs/BDDE ile dönüşümlü voltamogramları. 0.1 M PBS 'nin pH 7.0' de Tarama hızı: 50 mV/s.

4.7. Önerilen Elektrot ile Kan Numunesinde Sentrofenoksinin Saptanması

CNTs/BDDE elektrot sisteminin kan numunesi içinde bulunan sentrofenoksin saptanması için analitik uygulamaları gerçekleştirilmiştir. Örnekler formülasyonun belirli miktarlarının pH'ı 7.0 olan 0.1 M PBS ile uygun seyreltmeler yapılarak ve ultrasonik banyoda çözülmesiyle taze olarak hazırlanmasının ardından voltametrik olarak analiz edilmiştir. Çizelge 4.1.'de kan örneğinde bulunan sentrofenoksin saptanan içerik değerleri ve B.S.S.% değerleri verilmiştir.

Çizelge 4.1. Kan numunesindeki Sentrofenoksinin voltametrik analizi

Numune	Alınan(nM)	Bulunan(nM)	Geri kazanım%	B.S.S%
1	1200	1190	99.1	1.18
2	5000	4925	98.5	2.7
3	7000	7014	100.2	2.7

5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Bu çalışmada sentrofenoksin ilacının saptanması için bor katkılı elmas elektrotları karbon nanotüp ile modifiye edilmiştir. Elde edilen modifiye elektrotlar sentrofenoksin molekülünün yükseltgenmesine önemli oranda katalitik bir etki göstermiştir. Ayrıca, sentrofenoksin molekülüne ait sinyalin akım miktarında da artış meydana gelmiştir. Önerilen elektrot ile askorbik asit, dopamin varlığında sentrofenoksin molekülü seçimli olarak saptanmıştır. Dönüşümlü voltametri ile yapılan kalibrasyon çalışmasında, akım-konsantrasyon ilişkisinin $2.0x10^{-7}$ M ile $1.8x10^{-5}$ M aralığında doğrusal olduğu belirlenmiştir. sentrofenoksin için saptama sınırı $9.95x10^{-7}$ M olarak hesaplanmıştır.

Sentrofenoksinin analizi için duyarlılığı uygun seviyede tutmak için elektrot yüzeyindeki filmin kalınlığı önemlidir. Bunun için, 5 µL'nin üstünde ve altındaki yüzey kaplaması hem seçimlilik ve hem duyarlık için uygun değildir.

KAYNAKLAR

ARVAND, M. & HASSANNEZHAD, M. 2014. Magnetic core-shell Fe_3O_4@SiO_2/MWCNT nanocomposite modified carbon paste electrode for amplified electrochemical sensing of uric acid. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 36İ: 160-1677.

ATAR, N., EREN, T., YOLA, M.L., KARIMI-MALEH, H., ATAR, N., YOLA, M.L. & EREN, T. 2016. Sensitive determination of citrinin based on molecular imprinted electrochemical sensor. Appl. Surf. Sci, 362: 315–322.

ATTA, N.F., EL-KADY, M.F. ve GALAL, A. 2009. Palladium nanoclusters-coated polyfuran as a novel sensor for catecholamine neurotransmitters and paracetamol. Sensors Actuators B Chem, 141: 566–574.

ATTA, N.F., EL-KADY, M.F. & GALAL, A. 2010. Simultaneous determination of catecholamines, uric acid and ascorbic acid at physiological levels using poly (N-methylpyrrole)/Pdnanoclusters sensor. Anal. Biochem, 400: 78–88.

BABAEI, A., TAHERI, A. R. & AFRASIABIC, M. 2011. A multi-walled carbon nanotube-modified glassy carbon electrode as a new sensor for the sensitive simultaneous determination of paracetamol and tramadol in pharmaceutical preparations and biological fluids. Journal of Brazillian Chemical Society, 22: 1549-1558.

BAYTAK, A. K. & ASLANOGLU, M. 2015. Voltammetric quantification of tryptophan using a MWCNT modified GCE decorated with electrochemically produced nanoparticles of nickel. Sensors and Actuators B: Chemical, 220: 1161-1168.

BAYTAK, A. K., TEKER, T., DUZMEN, S. & ASLANOGLU, M. 2016. A sensitive determination of terbutaline in pharmaceuticals and urine samples using a composite electrode based on zirconium oxide nanoparticles. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 67: 125-131.

BELTAGI, A. M., EL-DESOKY, H. S. & GHONEIM, M. M. 2007. Quantification of Terbutaline in Pharmaceutical Formulation and Human Serum by Adsorptive Stripping Voltammetry at a Glassy Carbon Electrode. Chemical and Pharnaceutical Bulletin, 55: 1018-1023.

BRADFORD, R., ALLEN, H. Oxidology, Chula Vista CA: R.W. Bradford Foundation, 1997.

CAI, H., CAO, X., JIANG, Y., HE, P., FANG, Y. 2003b. Carbon nanotube-enhanced electrochemical DNA biosensor for DNA hybridization detection. Anal. Bioanal. Chem., 375(2): 287–293.

CALISKAN, A., ERDEM, A. & KARADENIZ, H. 2009. Direct DNA hybridization on the single-walled carbon nanotubes modified sensors detected by voltammetry and electrochemical impedance spectroscopy. Electroanalysis, 19: 2116–2124.

CANTY, B. & ZEİSEL, S. Lecithin and Choline: research update on health and nutrition. Ft. Wayne IN: Central Soya Co. carbon electrodes. RSC Advances, 6: 34692-34698.

CARLSSON, A. & LINDQVIST, M. 1978. Dependence of 5-HT and catecholamine synthesis on concentrations of precursor amino-acids in rat brain. Naunyn

Schmiedebergs Arch. Pharmacol, 303: 157–164.
CHEN, R. J., ZHANG, Y., WANG, D., DAI, H. 2001. Nancovalent sidewall functionalization of single-walled carbon nanotubes for protein immobilization. J. Amer. Chem. Soc., 123: 3838–3839.
CHITRAVATHI, S. & MUNICHANDRAIAH, N. 2016. Voltammetric determination of paracetamol, tramadol and caffeine using poly(Nile blue) modified glassy carbon electrode. Journal of Electroanalytical Chemistry, 764: 93-103.
CIEPIELA, F., SORDOŃ, W. & JAKUBOWSKA, M. 2016. Principal components - based techniques in voltammetric determination of caffeic, syringic and vanillic acids. Electroanalysis, 28: 546-554.
DEHDASHTIAN, S., SHAMSIPUR, M. & GHOLIVAND, M. B. 2016. Fabrication of a novel electrochemical sensor based on an electrosynthesized indolyldihydroxyquinone as a bio-based modifier for sensitive and selective direct electrochemical determination of tryptophan. Journal of Electroanalytical Chemistry, 780: 119-125.
DESILVA, A. P. GUNARANTE, H. Q. N. & McCoy, C. P. 1993. A molecular photoionic AND gate based on fluoresent signaling. Nature, 364: 42–44. Drexler, K. E. 1992. Nanosystems, Molecular, Machinery. Manufacturing And Computation. Ed. Wiley, 576, New York.
DORMARD, Y. 1975. Pharmacokinetic study of cyprodenate and of [DMAE] in animals. Arzneim Forsch/Drug Res 25: 194-201.
EHRENSTEİN, G., 1997. The choline-leakage hypothesis for the loss of acetylcholine in Alzheimer's disease. Biophys J, 73, 1276-80.
ERDEM, A. 2007a. Nanometrial- based electrochemical DNA sensing strategies, A Review. Talanta, 74: 318–325.
ERDEM, A., PAPAKONSTANTINOU, P. & MURPHY, H. 2006a. Direct DNA Hybridization at disposible graphite electrodes modified with carbon nanotubes. Anal Chem, 78: 6656–6659.
ERDEM, A., PAPAKONSTANTINOU, P., MURPHY, H., McMULLAN M., KARADENIZ H. & SHARMA, S. 2010. Streptavidin Modified Carbon Nanotube Based Graphite Electrode for Label-Free Sequence Specific DNA Detection. Electroanalysis, 22: 611 – 617.
ERDEM, A., SAYAR, F., KARADENIZ, H., GUVEN, G., OZSOZ, M. & PISKIN, E. 2007b. Development of streptavidin carrying magnetic nanoparticles and their applications in electrochemical nucleic acid ensor systems. Electroanalysis, 19: 798–804.
EREN, T., ATAR, N., YOLA, M.L. and KARIMI-MALEH, H. 2015. A sensitive molecularly imprinted polymer based quartz crystal microbalance nanosensor for selective determination of lovastatin in red yeast rice. Food Chem, 185: 430–436.
FULOP, T. Jr., 1990. Effects of centrophenoxine on body composition and some biochemical parameters of demented elderly people. Arch Gerontal Geriatr 10: 239-251.
GARRIDO, E. M. P. J., GARRIDO, J. M. P. J., BORGES, F. & DELERUE-MATOS, C. 2003. Development of electrochemical methods for determination of tramadol-analytical application to pharmaceutical dosage forms. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 32: 975-981.

GHAEDI, H., AFKHAMI, A., MADRAKIAN, T. & SOLTANI-FELEHGARI, F. 2016. Construction of novel sensitive electrochemical sensor for electro-oxidation and determination of citalopram based on zinc oxide nanoparticles and multi-walled carbon nanotubes. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 59: 847-854.

GHORBANI-BIDKORBEH, F., SHAHROKHIAN, S., MOHAMMADI, A. & DINARVAND, R. 2010. Simultaneous voltammetric determination of tramadol and acetaminophen using carbon nanoparticles modified glassy carbon electrode. Electrochimica Acta, 55: 2752-2759.

GOPAL, P. & REDDY, T. M. 2018. Fabrication of carbon-based nanomaterial composite electrochemical sensor for the monitoring of terbutaline in pharmaceutical formulations. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, 538: 600-609.

GOPEL, W. 1998. Bioelectronics and nanotechnologies. Biosens, Bioelectron, 13: 723–728.

GUO, M., CHEN, J., LIU, D, NIE, L. & YAO, S. 2004. Electrochemical characteristics of the immobilization of calf thymus DNA molecules on multi-walled carbon nanotubes. Bioelectrochem., 62: 29–35.

HAHM, J. & LIEBER, C. M. 2004. Direct ultrasensitive electrical detection of DNA and DNA sequence variations using nanowire nanosensors. Nano Lett., 4: 51–54.

IZUMİ, K. ,1986. Meclofenoxate therapy in tardive dyskinesia: a preliminary report. Biol Psychiat 21, 151-60. 4A. PEK, G. ,1989. Gerontopsychological studies using NAI … on patients with organic psychosyndrome… treated with centrophenoxine. Arch Gerontal Geriatr 9: 17-30.

KALAMBATE, P. K., RAWOOL, C. R. & SRIVASTAVA, A. K. 2017. Fabrication of graphene nanosheet–multiwalled carbon nanotube–polyaniline modified carbon paste electrode for the simultaneous electrochemical determination of terbutaline sulphate and guaifenesin. New Journal of Chemistry, 41: 7061-7072.

KAPALKA, A., 2008. Reactivity of Electrogenerated Free Hydroxyl Radicals and Activation of Dioxygen on Boron-Doped Diamond Electrodes, PHD Thesis.

KAPALKA, A., FOTI, G., COMNINELLIS, C., 2007. Investigations of electrochemical oxygen transfer reaction on boron-doped diamond electrodes, Electrochimica Acta, 53:1954-1961.

KAPALKA, A., FOTI, G., COMNINELLIS, C., 2009. The importance of electrode material in environmental electrochemistry Formation and reactivity of free hydroxyl radicals on boron-doped diamond electrodes, Electrochimica Acta, 54: 2018-2023.

KAPALKA, A., LANOVA, B., BALTRUSCHAT, H., FOTI, G., COMNINELLIS, C., 2008. Electrochemially induced mineralization of organics by molecular oxygen on boron-doped diamond electrode ,Electrochemistry Communications, 10 : 1215-1218.

KARADENIZ H., ERDEM A., CALISKAN A., PEREIRA C. M., PEREIRA E. M. and RIBIERO J. A. 2007a. Electrochemical sensing of silver tags labelled DNA immobilized onto disposable graphite electrodes. Electrohem. Commun., 9: 2167–2173.

KARIMI-MALEH, H., TAHERNEJAD-JAVAZMI, F., ATAR, N., YOLA, M.L.T., GUPTA, V.K. & ENSAFI, A.A. 2015. A novel DNA biosensor based on a pencil graphite electrodemodified with polypyrrole/functionalized multiwalled carbon nanotubes for determination of 6- mercaptopurine anticancer drug. Ind. Eng. Chem. Res, 54: 3634–3639.

KOEHNE, J. E., CHEN, H., CASSELL, A. M., YE, Q., HAN, J., MEYYAPPAN, M. & LI, J. 2004, Miniaturized multiplex label-free electronic chip for rapid nucleic acid analysis based on carbon nanotube nanoelectrode arrays, Clin. Chem., 50: 1886–1893.

LEHN, J. M. 1999. Supramolecular Chemistry/Science-Some Conjectures And Perspectives. 287–304, Kluwer, Dordrect.

LIU, X., SHUAI, H.-L., LIU, Y.-J. & HUANG, K.-J. 2016a. An electrochemical biosensor for DNA detection based on tungsten disulfide/multi-walled carbon nanotube composites and hybridization chain reaction amplification. Sensors and Actuators B: Chemical, 235:603-613.

LIU, Z., LU, B., GAO, Y., YANG, T., YUE, R., XU, J. & GAO, L. 2016b. Facile one-pot preparation of Pd–Au/PEDOT/graphene nanocomposites and their high electrochemical sensing performance for caffeic acid detection. RSC Advances, 6: 89157-89166.

LUO, X. L., MORRIN, A., KILLARD, A. J. & SMYTH, M R. 2006. Application of nanoparticles in electrochemical sensors and biosensors. Electroanalysis, 18 (4): 319–326.

MADRAKIAN, T., ALIZADEH, S., BAHRAM, M. & AFKHAMI, A. 2016. A novel electrochemical sensor based on magneto LDH/Fe3O4 nanoparticles @ glassy carbon electrode for voltammetric determination of tramadol in real samples. Ionics, 23: 1005-1015.

MARCER, D. & HOPKİNS, S. 1977. The differential effects of meclofenoxate on memory loss in the elderly. Age and Ageing 6: 123-31.

MATTHEWS, O. A., SHIPWAY, A. N. & STODDART, J. F. 1998. Dendrimers-branching out from curiosities into new Technologies. J. F. Prog. Polym. Sci., 23: 1–56.

Mc FARLAND, A. D. & VAN DUYNE, R. P. 2003. Single silver nanoparticles as realtime optical sensors with zeptomole sensitivity. Nano Lett., 3: 1057–1062.

MERKOCI, A., PUMERA, M., LLOPIS, X., PEREZ, B., VALE, M. & ALEGRET, S. 2005. New materials for electrochemical sensing VI: Carbon nanotubes. Trends Anal. Chem., 24: 826–838.

MESSAOUD, N. B., GHICA, M. E., DRIDIA, C., ALIA, M. B. & BRETT, C. M. A. 2017. Electrochemical sensor based on multiwalled carbon nanotube and gold nanoparticle modified electrode for the sensitive detection of bisphenol A. Sensors and Actuators B: Chemical, 253.

MOREIRA FERREIRA, L. & CRUZ VIEIRA, I. 2017. Rhodium nanoparticles and halloysite nanoclay as electrode modifiers for electroanalytical determination of paracetamol. Journal of Analytical & Pharmaceutical Research, 6.

MUSAMEH, M., WANG, J., MERKOCI, A. & LIN, Y. 2002. Low-potential stable NADH detection at carbon-nanotube-modified glassy carbon electrodes. Electrochem. Commun., 4: 743–746.

NAGY, K. & ZS-NAGY, I. 1984. Alterations in the molecular weight distribution of

proteins in rat brain synaptosomes during aging and centrophenoxine treatment of old rats. Mech Age Dev 28: 171-76.

NANDY, K. 1978. Centrophenoxine: effects on aging mammalian brain. J Am Ger Soc 26: 74-81.

NIEMEYER, C. M. 1997. DNA as a material for nanotechnology. Angew. Chem., 39: 585–587.

OZSOZ, M., ERDEM, A., KERMAN, K., OZKAN, D., TUGRUL, B., TOPCUOGLU, N., ERKEN H. & TAYLAN, M. 2003. Electrochemical genosensor based on colloidal gold nanoparticles for the detection of factor v leiden mutation using disposable pencil graphite electrodes. Anal. Chem., 75: 2181–2187.

RAVINDRAN, S., CHAUDHARY, S., COLBURN, B., OZKAN, M. & OZKAN, C. S. 2003. Covalent coupling of quantum dots to multiwalled carbon nanotubes for electronic device applications. Nano. Lett., 3: 447–453.

RİGA, S. & RIGA, D. 1974. Effects of centrophenoxine on the lipofuscin pigments in the nervous system of old rats. Brain Res 72: 265-75.

ROY, D., SİNGH, R. 1988. Age-related change in the multiple unit activity of the rat brain parietal cortex and the effect of centrophenoxine. Exp Gerontal 23: 161-74.

ROY, D. 1983. Effect of centrophenoxine on the antioxidative enzymes in various regions of the aging rat brain. Exp Gerontal 18: 185-97.

SALEM, A. K., CHAO, J., LEONG, K. W. and SEARSON, P. C. 2004. Receptor-mediated self-assembly of multi-component magnetic nanowires. Adv. Mater., 16: 268–271.

SANATI, A. L., KARIMI-MALEH, H., BADIEI, A., BIPARVA, P. & ENSAFI, A. A. 2014. A voltammetric sensor based on NiO/CNTs ionic liquid carbon paste electrode for determination of morphine in the presence of diclofenac. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 35: 379-85.

SANGHAVI, B.J., HIRSCH, G., KARNA, S.P. & SRIVASTAVA, A.K. 2012. Potentiometric stripping analysis of methyl and ethyl parathion employing carbon nanoparticles and halloysite nanoclay modified carbon paste electrode. Anal. Chim. Acta, 735: 37–45.

SANGHAVI, B.J., MOORE, J.A., CHÁVEZ, J.L., HAGEN, J.A., KELLEY-LOUGHNANE, N., CHOU, C.-F. & SWAMI, N.S. 2016 Aptamer-functionalized nanoparticles for surface immobilization-free electrochemica detection of cortisol in a microfluidic device. Biosens. Bioelectron, 78: 244–252.

SANGHAVI, B.J., SITAULA, S., GRIEP, M.H., KARNA, S.P., ALI, M.F. & SWAMI, N.S. 2013. Real-time electrochemical monitoring of adenosine triphosphate in the picomolar to micromolar range using graphene-modified electrodes. Anal. Chem, 85: 8158–8165.

SANTOS, A. M., VICENTINI, F. C., FIGUEIREDO-FILHO, L. C. S., DEROCO, P. B. & FATIBELLO-FILHO, O. 2015. Flow injection simultaneous determination of acetaminophen and tramadol in pharmaceutical and biological samples using multiple pulse amperometric detection with a boron-doped diamond electrode. Diamond and Related Materials, 60:1-8.

SHAHROKHIAN, S. & FOTOUHI, L. 2007. Carbon paste electrode incorporating multi-walled carbon nanotube/cobalt salophen for sensitive voltammetric

determination of tryptophan. Sensors and Actuators B: Chemical, 123: 942-949.

SKOOG, D. A., WEST, D. A. & HOLLER F. J. Çeviri Editörleri; Pr Skoog, D. A., WEST , D. A., HOLLER F. J. Çeviri Editörleri; Prof. Dr. Esma KILIC, Prof. Dr. Fitnat KOSEOGLU. 1998. Analitik Kimyanın Temelleri. Bilim Yayıncılık, 7. Baskı, 550, Ankara.

TAJYANI, S. & BABAEI, A. 2018. A new sensing platform based on magnetic Fe_3O_4@NiO core/shell nanoparticles modified carbon paste electrode for simultaneous voltammetric determination of quercetin and tryptophan. Journal of Electroanalytical Chemistry, 808: 50-58.

WANG, Y., CHEN, H., HU, X. & YU, H. 2016b. Highly stable and ultrasensitive chlorogenic acid sensor based on metal-organic frameworks/titanium dioxide nanocomposites. Analyst, 141: 4647-53.

WILDGOOSE, G. G., BANKS, C. E., Leventis, H. C. & Compton, R. G. 2006. Chemically modified carbon nanotubes for use in electroanalysis. Microchim. Acta, 152: 187–193.

WOOD, P. & PELOQUİN, A. 1982. Increases in choline levels in rat brain elicited by meclofenoxate. Neuropharmacol 21: 349-55.

WOOD, W. 1986. Fluidizing effects of centrophenoxine in vitro on brain and liver membranes from different age groups of mice. Life Sci, 39: 2089-2095.

WU, K., FEI, J., BAI, W. & HU, S. 2003. Direct electrochemistry of DNA, guanine and adenine at a nanostructured film-modified electrode. Anal. Bioanal. Chem., 376: 205–209.

XU, W., LEI, R., CAO, W., GUO, C., ZHANG, X. & WANG, S. 2013. Voltammetric method using multi-walled carbon nanotubes modified glassy carbon electrode for the determination of terbutaline sulfate in pork sample. Journal of Analytical Sciences, Methods and Instrumentation, 3: 75-79.

YAGHOUBIAN, H., KARIMI-MALEH, H., KHALILZADEH, M.A. & KARIMI, F. 2009. Electrocatalytic oxidation of levodopa at a ferrocene modified carbon nanotube paste electrode. Int. J. Electrochem, Sci, 4: 993–1003.

YAPAŞAN, E., ALISKAN, A., KARADENIZ, H. & ERDEM, A. 2010. Electrochemical investigation of biomolecular interactions between platinum derivatives and DNA by carbon nanotubes modified sensors. Materials Science and Engineering B, 169: 169–173.

YOLA, M.L., GUPTA, V.K. & ATAR, N. 2016. Newmolecular imprinted voltammetric sensor for determination of ochratoxin. A, Mater. Sci. Eng, C 61: 368–375.

ZEİSEL, S. 1992. Choline: an important nutrient in brain development, liver function and carcinogenesis. J Am Coll Nut 11: 478-481.

ZHANG, Y., LIU, Y., HE, J., PANG, P., GAO, Y. & HU, Q. 2013. Electrochemical behavior of caffeic acid assayed with gold nanoparticles/graphene nanosheets modified glassy carbon electrode. Electroanalysis, 25: 1230-1236.

ZS-NAGY, I. & NAGY, K. 1980. On the role of cross-linking of cellular proteins in aging. Mech Age Dev 14: 245-51.

ZS-NAGY, I. & SEMSEİ, I. 1984. Centrophenoxine increases the rates of total and mRNA synthesis in the brain cortex of old rats: an explanation of its action in terms of the membrane hypothesis of aging. Exp Gerontal, 19: 171-78.

ZS-NAGY, I. 1989. On the role of intracellular physicochemistry in quantitive gene

expression during aging and the effect of centrophenoxine. Arch Gerontal Geriatr, 9: 215-29.
ZS-NAGY, I. 1994. A survey of the available data on a new nootropic drug, BCE-001. Ann NY Acad Sci, 717: 102-14.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Fatma ÖTÜNÇ
Uyruğu : T.C.
Doğum Yeri ve Tarihi : Şanlıurfa 1989
Bölüm : Fen Bilimleri Öğretmenliği
Enstitü : Fen Bilimleri Enstitüsü
Ana Bilim Dalı : Kimya
Telefon : 05416720325
e-mail : fatmatnc_88@hotmail.com

EĞİTİM

Derece		Adı, İlçe, İl	Bitirme Yılı
Lise	:	Şanlıurfa Kız Lisesi, ŞANLIURFA	2005
Üniversite	:	SİİRT Üniversitesi, Merkez, SİİRT	2012
Yüksek Lisans	:	Harran Üniversitesi, Fen Bilimleri Ens.	

UZMANLIK ALANI

Analitik Kimya

YABANCI DİLLER

İngilizce