

**ARİPİPRAZOLÜN ELEKTROKİMYASAL  
ÖZELLİKLERİ VE ANODİK ADSORPTİF SIYIRMA  
VOLTAMETRİ YÖNTEMİ İLE FARMASÖTİK  
VE BİYOLOJİK SIVILARDA TAYİNİ**

**Elif YÜKSEL**

**Yüksek Lisans Tezi**

**Kimya Anabilim Dalı**

**Danışman: Doç. Dr. Funda ÖZTÜRK**

**2019**

**T.C.  
NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ARİPİPRAZOLÜN ELEKTROKİMYASAL ÖZELLİKLERİ VE  
ANODİK ADSORPTİF SIYIRMA VOLTAMETRİ YÖNTEMİ İLE  
FARMASÖTİK VE BİYOLOJİK SIVILARDA TAYİNİ**

**Elif YÜKSEL**

**KİMYA ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN: DOÇ. DR. FUNDA ÖZTÜRK**

**TEKİRDAĞ-2019**

**Her hakkı saklıdır**

Bu tez Namık Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından NKÜBAP.01.YLGA.16.018 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Doç. Dr. Funda ÖZTÜRK danışmanlığında, Elif YÜKSEL tarafından hazırlanan ve 25.01.2019 tarihinde savunulan “Aripiprazolün Elektrokimyasal Özellikleri Ve Anodik Adsorptif Sıyırma Voltametri Yöntemi İle Farmasötik Ve Biyolojik Sıvılarda Tayini” isimli bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Mustafa Kemal SEZGİNTÜRK *İmza :*

Üye: Doç. Dr. Funda ÖZTÜRK *İmza :*

Üye: Doç. Dr. İbrahim İsmet ÖZTÜRK *İmza :*

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu adına

Prof. Dr. Fatih KONUKCU

Enstitü Müdürü

## ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

ARİPİPRAZOLÜN ELEKTROKİMYASAL ÖZELLİKLERİ VE ANODİK ADSORPTİF SİYIRMA VOLTAMETRİ YÖNTEMİ İLE FARMASÖTİK VE BİYOLOJİK SIVILARDA TAYİNİ

**Elif YÜKSEL**

Namık Kemal Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Funda ÖZTÜRK

Bu çalışmada Aripiprazol (ARP) etken maddesinin elektrokimyasal davranışı, alüminyum oksit nanopartiküllü karbon pasta elektrot ( $Al_2O_3$  NP-KPE) yüzeyinde, Britton-Robinson (BR) tamponunda dönüşümlü voltametri (DV) ve kare dalga voltametri (KDV) yöntemleri ile incelenerek, ARP'nin adsorpsiyon özellikleri belirlendi. Ayrıca ARP'nin tablet ve serum örneklerinde tayini için kare dalga anodik adsorptif sıyırma voltametri (KDAAdSV) yöntemi geliştirildi. Belirlenen optimum parametreleri 0,00 V ve 150 s değerleri kullanılarak KDAAdSV yöntemi ile elde edilen pik akımı-derişim grafiklerinden  $3,0 \times 10^{-8} \text{ mol L}^{-1}$  -  $8,0 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$  arasında iki farklı doğrusal çalışma aralığı belirlendi. Yapılan kalibrasyon çalışmalarının analitik parametreleri en küçük kareler yöntemi ile değerlendirildi. Gözlenebilme sınırı ve alt tayin sınırı değerleri birinci ve ikinci derişim aralığı için sırasıyla  $5,70 \times 10^{-9} \text{ mol L}^{-1}$ ,  $1,90 \times 10^{-8} \text{ mol L}^{-1}$  ve  $2,82 \times 10^{-7} \text{ mol L}^{-1}$ ,  $9,41 \times 10^{-7} \text{ mol L}^{-1}$  olarak belirlendi. Geliştirilen yöntemin validasyonu yapıldı. Bu yöntem tablet ve serum ortamında bulunan ARP tayini için kullanıldığında; güvenilir, tekrarlanabilir, yüksek doğruluk ve kesinliğe sahip sonuçlar elde edildi. Geliştirilen yöntemin uygulama sonuçları ve validasyon parametreleri söz konusu ilaç etken maddesi için gerçek derişim değerleri ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında sonuçlar arasında %95 güven seviyesinde anlamlı bir fark olmadığı görüldü.

**Anahtar kelimeler:** Aripiprazol, modifiye karbon pasta elektrot, sıyırma voltametri, insan serumu, tablet.

2019, 73 sayfa

## **ABSTRACT**

Master's Thesis

### **ELECTROCHEMICAL PREPERTIES OF ARIPIRAZOLE AND ITS ANODIC ADSORPTIVE SITRIPPING DETERMINATION IN PHARMACEUTICAL AND BIOLOGICAL FLUIDS**

**Elif YÜKSEL**

Namık Kemal University  
Graduate School of Natural and Applied Sciences  
Department of Chemistry

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Funda ÖZTÜRK

In this study, electrochemical behavior of aripiprazole (ARP), was investigated on aluminum oxide nanoparticles modified carbon paste electrode ( $\text{Al}_2\text{O}_3$  NP-CPE) in Britton-Robinson buffer (BR) by cyclic voltammetry (CV) and square wave voltammetry (SWV) and adsorption properties of ARP were investigated. Furthermore, square wave anodic adsorptive stripping voltammetric (SWAAdSV) method was developed to its direct determination in human serum and tablette samples. The peak current of the oxydation wave linearly changed with the concentration of ARP in the concentration range between  $3.0 \times 10^{-8}$  mol  $\text{L}^{-1}$  and  $8.0 \times 10^{-6}$  mol  $\text{L}^{-1}$  in two different regions where optimum pre concentration potential and optimum pre concentration time were applied as  $-0.00$  V and 150 s, respectively. Limit of detection and limit of quantitation were calculated from analytical parameters of calibration studies by using leasts quared method. Limit of detection and limit of quantitation values calculated as first linear range  $5.70 \times 10^{-9}$  mol  $\text{L}^{-1}$ ,  $1.90 \times 10^{-9}$  mol  $\text{L}^{-1}$  and  $2.82 \times 10^{-7}$  mol  $\text{L}^{-1}$ ,  $9.41 \times 10^{-7}$  mol  $\text{L}^{-1}$  respectively. Validation of method was also performed. Results of applications of developed method to human serum and tablette samples were found to have high accuracy and precision, reproducible and high confidence. These results were also compared with those of standart methods proposed for determination of ARP and results were found to be in significant at 95% confidence level.

**Keywords:** Aripiprazole, modified carbon paste electrode, stripping voltammetry, human serum, human tablet.

**2019, 73 pages**

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
<b>ÖZET</b> .....	<b>i</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>ii</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>iii</b>
<b>ÇİZELGE DİZİNİ</b> .....	<b>vi</b>
<b>ŞEKİL DİZİNİ</b> .....	<b>vii</b>
<b>SİMGELER DİZİNİ</b> .....	<b>ix</b>
<b>ÖNSÖZ</b> .....	<b>xi</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
1.1 Kaynak araştırması.....	3
<b>2. KURAMSAL TEMELLER</b> .....	<b>14</b>
2.1 Elektrokimyasal yöntemler.....	14
2.2 Voltametri.....	15
2.2.1 Dönüşümlü voltametri.....	16
2.2.2 Diferansiyel puls voltametri (DPV).....	20
2.2.3 Kare dalga voltametri (KDV).....	21
2.2.4 Sıyırma yöntemleri.....	23
2.2.5 Adsorptif sıyırma yöntemleri.....	24
2.3 Çalışma elektrotları.....	24
<b>3. MATERYAL VE YÖNTEM</b> .....	<b>27</b>
3.1 Cihazlar ve Malzemeler.....	27
3.1.1 Elektrokimyasal analiz cihazı.....	27
3.1.2 Kullanılan hücre ve elektrotlar.....	28
3.1.3 Kullanılan diğer cihazlar ve malzemeler.....	28
3.1.4 Kullanılan kimyasal malzemeler.....	28
3.2 Karbon Pasta Elektrotların Hazırlanması.....	29
3.3 Çözeltilerin Hazırlanması.....	30
3.3.1 Aripiprazolün çözünürlüğünün belirlenmesi.....	30
3.3.2 Britton Robinson tamponunun hazırlanması.....	30
3.3.3 Standart aripiprazol çözeltilerinin hazırlanması.....	30
3.3.4 Farmasötik örneklerin ve biyolojik sıvıların hazırlanması.....	31
3.3.5 Girişim çözeltilerinin hazırlanması.....	31

3.4 Deneylerin Yapılışı.....	32
3.4.1 Dönüşümlü voltametri deneyleri.....	32
3.4.2 Kare dalga voltametrisi deneyleri.....	33
3.4.3 Kare dalga anodik adsorptif sıyırma voltametrisi.....	33
3.4.4 Kalibrasyon eğrilerinin hazırlanması.....	33
3.5 Validasyon Parametrelerinin Belirlenmesi.....	34
3.5.1 Doğrusal çalışma aralığı.....	34
3.5.2 Doğruluk.....	34
3.5.3 Tekrarlanabilirlik.....	34
3.5.4 Duyarlılık.....	34
3.5.5 Gözlenebilme sınırı (LOD).....	34
3.5.6 Aktarılan elektron sayısı ( $n$ ) ile yük aktarım katsayısının ( $\beta$ ) çarpımının bulunması.....	35
3.5.7 Difüzyon katsayısının ( $D$ ) hesaplanması.....	35
3.5.8 Standart heterojen hız sabitlerinin ( $k_s$ ) hesaplanması.....	36
<b>4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE SONUÇ.....</b>	<b>37</b>
4.1 Aripiprazol'ün Elektrokimyasal Davranışının İncelenmesi.....	37
4.1.1 Dönüşümlü voltametri çalışmaları.....	37
4.1.2 ARP' nin adsorpsiyon özellikleri.....	42
4.1.3 Maddelerin difüzyon katsayılarının ( $D$ ) bulunması.....	43
4.1.4 Standart heterojen hız sabitlerinin ( $k_s$ ) bulunması.....	43
4.1.5 Empedans ölçümleri.....	44
4.1.6 Elektrot reaksiyonlarında yer alan $H^+$ sayısının bulunması ve pH' nın pik akımına ve pik potansiyeline etkisi.....	45
4.2 ARP' nin Sıyırma Voltametrisi ile Tayini için Yöntem Geliştirme.....	54
4.2.1 Cihaz parametrelerinin optimizasyonu.....	54
4.2.2 Yöntem parametrelerinin optimizasyonu.....	55
4.2.2.1 Biriktirme potansiyelinin belirlenmesi.....	55
4.2.2.2 Biriktirme süresinin belirlenmesi.....	55
4.3 KDAAdSV Yönteminin Analitik Uygulamaları.....	57
4.3.1 Derişim çalışması.....	57
4.3.2 Girişim çalışması.....	59
4.3.3 Kalibrasyon grafikleri kullanılarak farmasötik örneklerden ve serum örneklerinden madde miktarı tayini.....	60
4.4 KDAAdSV Yönteminin Validasyon Parametrelerinin İncelenmesi.....	61



4.4.1 Doğrusal çalışma aralığı.....	61
4.4.2 Yöntemin doğruluğu.....	61
4.4.3 Tekrarlanabilirlik.....	62
4.4.3.1 Aynı çözeltide (gün içi) pik akımı ve pik potansiyeli için tekrarlanabilirlik.....	62
4.4.3.2 Farklı çözeltilerde (günler arası) pik akımı ve pik potansiyeli için tekrarlanabilirlik...	63
4.4.4 Yöntemin kesinliği.....	64
4.4.5 Yöntemin duyarlılığı.....	64
4.4.6 Yöntemin seçiciliği.....	64
4.4.7 Gözlenebilme sınırı.....	64
4.4.8 Alt tayin sınırı.....	65
4.4.9 Sağlamlık.....	65
4.5 Farklı Yöntem Sonuçlarının ve Parametrelerinin İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması....	66
<b>5. SONUÇ.....</b>	<b>67</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>68</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>73</b>

## ÇİZELGE DİZİNİ

	<b><u>Sayfa</u></b>
Çizelge 2.1. Elektrokimyasal yöntemlerin sınıflandırılması.....	15
Çizelge 3.1. Çalışmada kullanılan kimyasal maddelerin temin edildiği firma ve saflık dereceleri.....	29
Çizelge 3.2. ARP kullanan yetişkinlerde kan plazmasında belirlenen değerler (Vengurlekar ve ark. 1998).....	32
Çizelge 4.1. pH 1,8 BR tamponunda Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> NP-KPE yüzeyinde ARP' nin difüzyon katsayısı ve heterojen hız sabiti değerleri.....	44
Çizelge 4.2. Sıyırma voltametri yöntemi için optimum cihaz parametreleri.....	54
Çizelge 4.3. KDAAdSV Yöntemi için optimum yöntem parametreleri.....	56
Çizelge 4.4. Girişim çalışılan maddelerin yüzdeleri.....	60
Çizelge 4.5. Geliştirilen KDAAdSV yönteminin tablet örneklerine uygulanması ile elde edilen sonuçlar.....	61
Çizelge 4.6. Geliştirilen KDAAdSV yönteminin serum örneklerine uygulanması ile elde edilen sonuçlar.....	61
Çizelge 4.7. ARP tayini için geliştirilen yöntemin bazı validasyon parametreleri.....	65
Çizelge 4.8. ARP tayini için kullanılan elektrokimyasal yöntemlerin karşılaştırılması.....	66

## ŞEKİL DİZİNİ

### Sayfa

Şekil 1.1. Aripiprazol'ün kimyasal yapısı.....	3
Şekil 2.1. Dönüşümlü voltametri (DV) uyarma sinyalleri.....	17
Şekil 2.2. Diferansiyel puls voltametri (DPV) uyarma sinyalleri.....	21
Şekil 2.3. Kare Dalga Voltametri (KDV) uyarma sinyalleri.....	22
Şekil 2.4. Sıyırma yöntemlerinde zaman ile potansiyelin değişimi.....	23
Şekil 2.5. Karbon pasta elektrot.....	25
Şekil 3.1. Kullanılan üçlü elektrot sistemi ve dropsens marka elektrokimyasal ölçme cihazı.....	29
Şekil 3.2. Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> NP-KPE hazırlama aşamaları.....	30
Şekil 4.1. 2,0×10 <sup>-4</sup> mol L <sup>-1</sup> ARP çözeltisine ait dönüşümlü voltamogram (pH:1,8 tarama hızı 0,1 Vs <sup>-1</sup> ).....	38
Şekil 4.2. 2,0×10 <sup>-4</sup> mol L <sup>-1</sup> ARP' ye ait farklı nanopartiküllerle modifiye edilmiş KPE'ta alınan dönüşümlü voltamogramlar.....	39
Şekil 4.3. 2,0×10 <sup>-4</sup> mol L <sup>-1</sup> ARP' nin, farklı miktarlarda Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> içeren KPE yüzeyinde kaydedilen dönüşümlü voltamogramları.....	40
Şekil 4.4. 2,0×10 <sup>-4</sup> mol L <sup>-1</sup> ARP' nin, farklı elektrotlarda dönüşümlü voltamogramları.....	41
Şekil 4.5. 2,0×10 <sup>-4</sup> mol L <sup>-1</sup> ARP'nin, farklı tarama hızlarında alınan dönüşümlü voltamogramlarından elde edilen i <sub>p</sub> <sup>a</sup> -v grafiği.....	42
Şekil 4.6. 2,0×10 <sup>-4</sup> mol L <sup>-1</sup> ARP' nin, farklı tarama hızlarında alınan dönüşümlü voltamogramlarından elde edilen log i <sub>p</sub> <sup>a</sup> - log v grafiği.....	43
Şekil 4.7. Sade KPE ve Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> NP-KPE için Nyquist eğrileri (5,0 mmol L <sup>-1</sup> Fe(CN) <sub>6</sub> <sup>3-/4-</sup> içeren 0,1 mol L <sup>-1</sup> KCl çözeltisinde).....	45
Şekil 4.8. 2,0×10 <sup>-6</sup> mol L <sup>-1</sup> ARP' nin, BR ortamında Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> NP-KPE yüzeyinde KDV yöntemi ile elde edilen pik akımlarının pH ile değişimi.....	46
Şekil 4.9. 2,0×10 <sup>-6</sup> mol L <sup>-1</sup> ARP' nin, BR ortamında Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> NP-KPE' de KDV yöntemi ile elde edilen pik akımlarının pH ile değişimi.....	47
Şekil 4.10. 2,0×10 <sup>-6</sup> mol L <sup>-1</sup> ARP' nin, BR ortamında Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> NP-KPE' de KDV yöntemi ile elde edilen pik potansiyellerinin pH ile değişimi.....	48
Şekil 4.11. 2,0×10 <sup>-6</sup> mol L <sup>-1</sup> ARP' nin, BR ortamında Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> NP-KPE' de KDV yöntemi ile elde edilen log v-E <sub>p</sub> <sup>a</sup> grafiği.....	49
Şekil 4.12. ARP moleküllerinin Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> NP-KPE yüzeyinde gerçekleşen elektroyükseltgenme reaksiyonu için önerilen mekanizmalar.....	51

Şekil 4.13. $2,0 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ ARP' nin, BR ortamında $\text{Al}_2\text{O}_3$ NP-KPE' de KDV yöntemi ile elde edilen pik akımlarının biriktirme potansiyeli ile değişimi (pH 1,8).....	55
Şekil 4.14. $2,0 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ ARP' nin, BR ortamında $\text{Al}_2\text{O}_3$ NP-KPE' de KDV yöntemi ile elde edilen pik akımlarının biriktirme süresi ile değişimi (pH 1,8).....	56
Şekil 4.15. ARP' nin farklı derişimlerdeki KDAAdSV voltamogramları (pH:1,8; $E_{\text{bir}}:0 \text{ mV}$ , $t_{\text{bir}}:150 \text{ s}$ ).....	57
Şekil 4.16. ARP' nin farklı derişimlerdeki akım derişim grafiği.....	58
Şekil 4.17. $\text{Al}_2\text{O}_3$ NP-KPE'ta DV yöntemi ile aynı gün, aynı çözeltilerde yapılan ölçümlere ait voltamogramlar ( $1,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ARP, pH 1,8).....	62
Şekil 4.18. $\text{Al}_2\text{O}_3$ NP-KPEDV yöntemi ile farklı gün, farklı çözeltilerde yapılan ölçümlere ait voltamogramlar ( $1,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ARP, pH 1,8).....	63

## SİMGELER DİZİNİ

AAdSV	: Anodik adsorptif sıyırma voltametri
AdSV	: Adsorptif sıyırma voltametri
ARP	: Aripiprazol
ASV	: Anodik sıyırma voltametri
BR	: Britton-Robinson tamponu
BSS	: Bağlı standart sapma
DPV	: Diferansiyel puls voltametri
DV	: Dönüşümlü voltametri
GK	: Geri kazanım, %
KDAdSV	: Kare dalga adsorptif sıyırma voltametri
KDAAdSV	: Kare dalga anodik adsorptif sıyırma voltametri
KDV	: Kare dalga voltametri
KPE	: Karbon pasta elektrot
LOD	: Gözlenebilme sınırı
LOQ	: Alt tayin sınırı
NP	: Nanopartikül
PV	: Puls Voltametri
SV	:Sıyırma Voltametrisi
A	: Elektrotun Alanı
BSS	: Bağlı Standart Sapma
$\beta$	: Anodik yük aktarım katsayısı
C	: Ana Çözeltideki Elektroaktif Maddenin Analitik Derişimi, mol/cm <sup>3</sup> , mol L <sup>-1</sup>
D	: Difüzyon Katsayısı, cm <sup>2</sup> s <sup>-1</sup>
E	: Uygulanan Potansiyel V
E <sub>0</sub>	: Standart Potansiyel, V
E <sub>p</sub>	: Pik Potansiyeli, V
E <sub>pa</sub>	: Anodik Pik Potansiyeli, V
f	: Kare Dalganın Frekansı, s <sup>-1</sup>
F	: Faraday Sabiti, 96485 C/mol e <sup>-</sup>
İnd	: İndirgenmiş Tür
i <sub>p</sub>	: Pik Akımı, A
i <sub>pa</sub>	: Anodik Pik Akımı, A
n	: Aktarılan Elektron Sayısı

$m$	: Kalibrasyon eğimi
$R$	: Gaz Sabiti, 8,314 joule/mol K
$s$	: Standart Sapma
$T$	: Mutlak Sıcaklık
$t$	: Zaman
$\alpha$	: Elektrot Reaksiyonunun Yük Transfer Katsayısı
$\Delta E_a$	:Puls Genişliği, V
$\Delta E_s$	: Kare Dalga Voltametrisinde Uyarma Sinyalinin Basamak Yüksekliği
$\Delta E_p$	: Pik Potansiyelleri Arasındaki Fark, V
$\Delta I$	: Net Akım, A
$\Delta I_{puls}$	: Puls Voltameteilerinde Puls Öcesi ve Puls Sonrası Ölçülen Akımların Farkı
$\pi$	: Pi Sayısı

## ÖNSÖZ

Aripiprazolün elektrokimyasal özellikleri ve anodik adsorptif sıyırma voltametri yöntemi ile farmasötik ve biyolojik sıvılarda tayini başlıklı proje Namık Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından desteklenen NKUBAP.01.YLGA.16.018 nolu projesi olup tüm çalışmalar Namık Kemal Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Analitik Kimya Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Bize her türlü maddi destek ve kolaylığı sağlayan Namık Kemal Üniversitesi Rektörlüğüne, Namık Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimine, birim çalışanlarına, Fen-Edebiyat Fakültesi Dekanlığına ve Kimya Bölüm Başkanlığına, tez konunun belirlenmesinde, planlamasında ve yürütülmesinde yardım, emek ve ilgisini esirgemeyen, yönlendirme ve bilgilendirmeleriyle çalışmamı bilimsel temeller ışığında şekillendiren danışman hocam Doç. Dr. Funda ÖZTÜRK' e ve tecrübeleriyle yol gösteren Prof. Dr. Esmâ KILIÇ' a teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan en büyük destekçilerim, her koşulda yanımda olan sevgili annem Hafize YÜKSEL, babam Mehmet YÜKSEL ve kardeşim İbrahim YÜKSEL'e tüm kalbimle teşekkür ederim. Ayrıca çalışmalarım sırasında manevi desteğini ve yardımlarını eksik etmeyen arkadaşım Tansu EKER, Merve ÖZER'e, Burak KECEL'e ve teyzem Ayşe VAROL EMEKSİZ'e teşekkür ederim.

Ocak, 2019

Elif YÜKSEL

## 1.GİRİŞ

Şizofreni 19' uncu yüzyıldan beri bilinen fakat henüz psikolojik hastalıklarda sistematik bir düzenleme yapılmadığı için birçok hekim tarafından farklı isimlerle adlandırılan bir hastalıktır. Şizofreni kelime anlamı olarak Yunanca “şizo” ayrık ya da bölünmüş ve “frenos” akıl ya da ruh anlamına gelen kelimelerin birleşiminden oluşmaktadır.

Şizofreni hastalığı algılama ve düşünme yeteneklerindeki bozulma sonrasında kişinin davranış ve duygularında meydana gelen anormalliklerle seyreden kronik bir psikiyatrik hastalıktır.

Şizofreni günümüzde bir grup ruhsal bozuklukların genel ismi olarak adlandırılmaktadır. Yapılan çalışmalar şizofreninin toplumda görülme sıklığının yaklaşık %1 olduğunu ve hastalığın çoğunlukla gençlik çağında başladığını göstermektedir (**Arslan 2009**).

Şizofreni hastalığının tedavisinde aripiprazol (ARP) etken maddesini içeren ilaçlar yaygın olarak kullanılmaktadır (**Reddy ve ark. 2010**).

Cin'de Ltd Otsuka Pharmaceutical Co tarafından geliştirilen bu etken madde, Kasım 2002'den beri A.B.D.'de ve Haziran 2004'den beri de Avrupa Birliği ülkelerinde kullanılmaktadır. Actavis İlaç, Ali Raif İlaç, İntentim İlaç, Nobel İlaç, Opto İlaç ve Sanovel İlaç ARP içeren ilaçları piyasaya sunan firmalardır (**Aşangil 2014**).

Dopamin sistem dengeleyicisi bir antipsikotik olan ARP kimyasal olarak, 7-[4-[4-(2,3-diklorofenil)piperazin-1-il]bütoksi]-3,4-dihidro-1H-kinolin-2-on olarak adlandırılır. Kapalı formülü  $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2$  ve molekül ağırlığı 448,39 g/mol'dür (**Merck Index 2006**). Ayrıca IUPAC adlandırması 7-[4-[4-(2,3-diklorofenil)piperazin-1-il]bütoksi]-3,4-dihidrokarbostiril olan piperazin grubu bir atipik atipsikotiktir (Şekil 1.1).

ARP vücuda alındıktan sonra sindirim sistemi tarafından emilerek kana geçmekte ve kan dolaşımı yoluyla organizmada dağılarak, kanda veya ulaştığı dokularda etkisini göstermektedir. Dokuların bazılarında enzimatik olarak biyolojik dönüşüme uğramakta veya metabolitleri vücuttan atılmaktadır. Bu sırada ilaçların etki yerlerindeki derişimleri sürekli



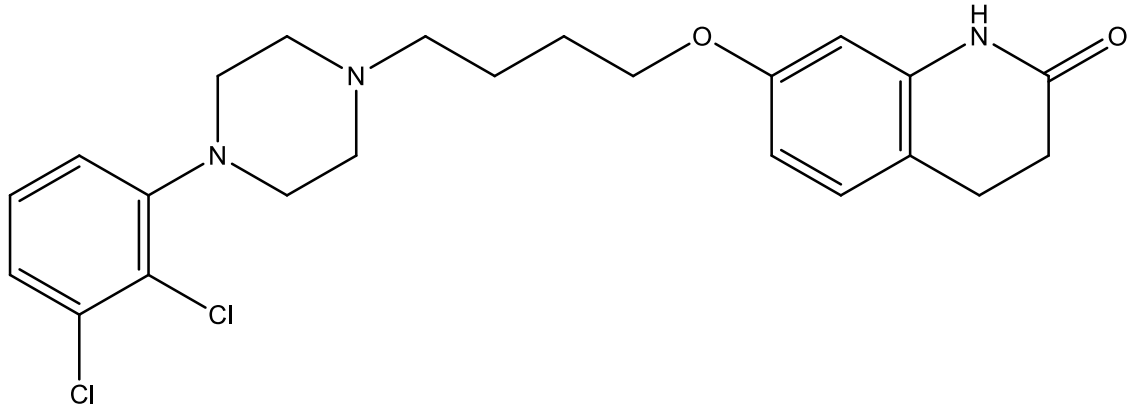
değişmektedir. Bu sebeple, vücuttaki herhangi bir andaki ilaç derişimi, verilen ilaç dozuna ve farmakokinetik olayların hangi hızlarda gerçekleştiğine bağlıdır. Etkili bir ilaç tedavisi için ilacın etkisini etkileyen faktörlerin neler olduğunun ve etki tarzlarının iyi bilinmesi ve tedavi sürecinde uygun doz ayarlamalarının yapılması gerekmektedir. Bu sebepler ve söz konusu ilaçlar için kalite kontrolü ve bazı durumlarda ilaca ait farmokinetik özellikler ve etki mekanizmasının aydınlatılması da hastalıkların tedasında kullanılan ilaçların ve/veya metabolitlerinin değişik ortamlarda tayin edilmelerinin önemini arttırmaktadır (**Aşangil 2014**).

Literatür incelendiğinde, spektrofotometrik yöntemlerin özellikle yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (YBSK) yönteminin ilaç analizlerinde oldukça yaygın olarak kullanıldığı görülmektedir (**Shimokawa ve ark. 2005, Choong ve ark. 2009, Akamine ve ark. 2010, Filijović ve ark. 2014**). Özellikle yüksek sıcaklıklarda bozulan ve bu nedenle gaz kromatografisi ile analiz edilemeyen numunelere analiz imkanı sağlaması YBSK'nin en büyük avantajlarından. Ancak YBSK, fazla miktarda çözücü harcanması, çok zaman alması, yüksek maliyetli olması ve bir iç standarda gerek duyulması gibi dezavantajlara sahiptir (**Skoog ve ark. 1998**).

Analizi yapılacak biyolojik ve farmasötik örneklerin aranan madde dışında birçok bileşenin yer aldığı karışık matrisler içermesinden dolayı yapılan analizlerde ön ayırma işlemlerine gerek duyulmaktadır. Bu nedenle herhangi bir ayırma işlemine gerek kalmadan hızlı, basit, ucuz, doğru ve düşük derişimlere inebilen yeni yöntemlerin geliştirilmesi son yıllarda önem kazanmıştır. Bu sonuçtan yola çıkarak ilaç analizlerinde voltametik yöntemlerin kullanımı ile ilgili çalışmalara oldukça sık rastlanmaktadır. Literatür incelendiğinde ilaç analizlerinde elektrokimyasal yöntemlerin kromatografik ve fotometrik yöntemlere alternatif olduğu görülmektedir (**Merli ve ark. 2013, Shrivastava ve ark. 2015, Kurbanoglu ve ark. 2015**).

Bu çalışmada günümüz hastalıkları arasında önemli bir yeri olan bipolar bozukluklar ve şizofreni hastalıklarının tedavisinde kullanılan ARP'nin (Şekil 1.1) elektrokimyasal davranışı, dönüşümlü voltametri yöntemi ile incelenerek tersinirlik, aktarılan elektron sayısı, adsorpsiyon özellikleri, difüzyon katsayısı gibi elektrokimyasal parametreleri belirlendi. Daha sonra ARP'nin nicel tayini için kare dalga anodik adsorptif sıyırma voltametri (KDAAdSV) yöntemi geliştirildi. Bu amaçla, pH, derişim, tarama hızı, biriktirme süresi, biriktirme

potansiyeli gibi deneysel parametreler değiştirilerek, en uygun deneysel koşullar belirlenerek bu koşullarda nicel tayin çalışmaları gerçekleştirildi. Geliştirilen yöntem istatistiksel olarak değerlendirilip kesinlik, duyarlık, seçicilik gibi parametreler incelenerek yöntemin analitik amaç için uygunluğu araştırıldı.



**Şekil 1.1.** Aripiprazol'ün kimyasal yapısı.

### 1.1 Kaynak Araştırması

2003 yılında Vengurlekar ve arkadaşları tarafından LC-MS/MS yöntemiyle şizofren hastalarında ilaç kullanımından sonra idrarda ARP (OPC-14597) ve beş ana metabolitinin (OPC-14857, DM-1451, OPC-3373, OPC-1533 ve DCP) miktar tayini yapılmıştır. C18 kolon kullanılarak yapılan çalışmalarda doğrusal çalışma aralıkları ARP için 1-500 ng/mL, metabolitleri için ise sırasıyla 1-500 ng/mL 1-500 ng/mL 1-500 ng/mL 5-500 ng/mL 50-500 ng/mL olarak belirlenmiştir. Alt tayin sınırları en düşük derişimler olarak hesaplanmıştır. İlk kütle spektrumunda oluşan ürünlerin kütleleri sırasıyla 448,2-446,2-250, 1-464,2-231,1 ve 164,0 gr/mol, ikinci kütle spektrumunda oluşan ürünlerin kütleleri sırasıyla 285,2-285,2-164,1-301,2-153,1-122,3 g/mol olarak bulunmuştur. Geliştirilen yöntemde katı faz özütlemesi yapılarak ve standart eklenerek % 92,8-98,8 oranında idrarda geri kazanım sağlanmıştır.

2005 yılında Kubo ve arkadaşları tarafından LC-MS/MS yöntemiyle insan plazmasında ARP ve Dehidroaripiprazol ana metabolitinin C18 kolonda (150 mm x 2,1 mm, 5 µm) 7,5 dakika sürede girişim yapmadan ayrıldığı gözlenmiştir. Hareketli faz olarak % 0,1'lik asetik asit çözeltisi içeren su ve asetonitril (65:35 v/v) kullanılmış ve akış hızı 0,2 mL/dak. olarak seçilmiştir. Plazmada ARP için m/z oranı 446-285, Dehidroaripiprazol için

m/z oranı 458-295 bulunmuştur. ARP ve metaboliti için 0,100-100 ng/mL doğrusal çalışma aralığı belirlenirken plazmada madde ve metabolitin alt tayin sınırı 0,1 ng/mL olarak hesaplanmıştır. ARP ve metaboliti için sırasıyla % 91,5-93,2 ve % 83,1-93,6 geri kazanım sağlanmıştır.

2005 yılında Shimokawa ve arkadaşları tarafından HPLC yöntemiyle fare plazma ve beyindeki ARP'nin tayinine yönelik geliştirilen yöntemde; farelerde beyindeki ve plazmadaki etken madde derişimi incelenmiştir. Hareketli faz olarak asetonitril-metanol-sodyum sülfat-asetik asit (27:25:48:1 v/v/v/v) karışımı kullanılmıştır. UV dedektörle 254 nm dalga boyunda fenil kolon kullanılmış ve hareketli faz akış hızı 1 mL/dak. seçilmiştir. Doğrusal çalışma aralıkları plazmada 10-2000 ng/mL, beyinde ise 30-6000 ng/mL olarak belirlenen bu çalışmada alt tayin sınırları plazmada 2 ng/mL, beyinde ise 5,2 ng/mL olarak hesaplanmıştır. Bu yöntemle geri kazanım değerlerinin plazmada %96,0-102,4 e beyinde ise % 99,0-108,7 arasında olduğu tespit edilmiştir.

2005 yılında Kumar ve arkadaşları tarafından HPLC yöntemiyle (UV Dedektörlü) ARP'nin tablette girişim yapan türlerden ve safsızlıklardan başarı ile ayrılması sağlanmıştır. UV dedektörle 250 nm dalga boyunda C18 kolon kullanılmış ve kolona sabit ısıtma programı uygulanarak ARP'nin ayrılmasına yönelik çalışmalar yapılmıştır. Hareketli faz olarak pH=3'e tamponlanmış asetonitril-metanol-potasyum fosfat-fosforik asit (25:50:4:1 v/v/v/v) karışımı kullanılmıştır. Hareketli faz akış hızı 1 mL/dak. seçilen bu çalışmada doğrusal çalışma aralığının 25-50 µg/mL olduğu belirlenmiştir. Alt tayin sınırları 5 µg/mL olarak hesaplanırken geri kazanım değerlerinin % 98,0-106,2 arasında olduğu tespit edilmiştir.

2005 yılında Chaudhari ve arkadaşları tarafından HPLC yöntemiyle UV dedektörle 215 nm dalga boyunda C18 kolon (150 mm x 4,6 mm, 5 µm) kullanılmış ve diklorometan ile sıvı-sıvı özütlemesi yapılarak plazmada ARP tayinine yönelik çalışmalar yapılmıştır. Hareketli faz asetonitril-fosfat (50:50 v/v) seçilmiş ve tamponlu ortamda doğrusal çalışma aralığının 20-400 ng/ml olduğu belirlenmiştir. Alt tayin sınırı 10 ng/ml olarak hesaplanırken geri kazanım değerlerinin % 88-92 arasında olduğu tespit edilmiştir.

2005 yılında Kirschbaum ve arkadaşları tarafından HPLC yöntemiyle yapılan çalışmada etik komite protokolü sağlandıktan sonra ARP ile tedavi gören 27 hastanın serumu kullanılmıştır. UV dedektörle 210 nm dalga boyunda CN (5 µm) kolon kullanılmış ve ortam

fosfat tamponu ile pH 2 olarak tamponlanmıştır. Hareketli faz 500 mL/L asetonitril-fosfat (50:50 v/v) ve akış hızı 1,2 mL/dak. olarak seçilmiştir. HPLC-MS-MS ile C18 kolon (150 mm x 4,6 mm, 5 µm) kullanılarak da karşılaştırma ve doğrulama yapılan metod ile doğrusal çalışma aralığının 50-1000 µg/L olduğu belirlenmiş, alt tayin sınırı en düşük derişim olarak hesaplanmış ve geri kazanım değerlerinin % 96,7-115,5 arasında olduğu tespit edilmiştir.

2006 yılında Zuo ve arkadaşları tarafından HPLC–ESI-MS yöntemiyle ARP tayini için şizofren hastalarında oral yoldan alınma sonrasında elde edilen plazmalar üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Çalışmada plazmadaki ARP sıvı-sıvı özütlemesiyle çekilerek elektrosprey iyonizasyonlu MS ile protonlanmış ve dedektörde seçilen iyon haline getirilmiştir. Böylece tespit edilme verimi yükselen ARP'nin tayininde HPLC'de C18 kolon (150 mm x 2,1 mm, 5 µm) kullanılmıştır. Hareketli faz olarak asetonitril amonyum asetat-formik asit kullanılan çalışma sonucunda % 75,8-84,1 oranında plazmadan geri kazanım sağlanarak doğrusal çalışma aralığının 19,9-1119,6 ng/mL olduğu belirlenmiş ve alt tayin sınırı 10 ng/mL olarak hesaplanmıştır.

2006 yılında Shrikumar ve arkadaşları tarafından HPTLC yöntemiyle (CAMAG TLC sistemi) tabletlerde ARP tayinine yönelik UV dedektörle 260 nm dalga boyunda yapılan bir çalışmada sabit faz olarak silika jel G6OF254, hareketli faz olarak etil asetat-metanol karışımı (10,5:0,5 v/v) kullanılmıştır. 10 mg ARP 100 mL metanolde çözüldükten sonra filtrelenerek 20x10 cm plakalar üzerine 2-10 mL arasında spotlamalar yapılarak elde edilen Rf değerleri ile kalibrasyon grafiği çizilmiş ve bu kalibrasyon grafiği kullanılarak tabletlerle hazırlanan çözeltiler için yapılan spotlamalarla elde edilen Rf değerlerinden %100'e yakın geri kazanım sağlanmıştır. Doğrusal çalışma aralığı 200-1000 ng/spot olarak belirlenirken alt tayin sınırı 100 ng/spot olarak hesaplanmıştır.

2006 yılında Li ve arkadaşları tarafından UPLC–ESI-MS/MS tekniğiyle aralarında ARP'nin de bulunduğu atipik antipsikotik ilaçlar ve bazı metabolitlerinin tespit ve miktar tayinine yönelik yapılan bir başka çalışmada C18 kolon (100 mm x 2,1 mm, 1,7µm) kullanılarak ARP için 2,71 dakika gibi çok kısa bir sürede ayrılma gerçekleştirilmiştir. Hareketli faz olarak asetonitril ve amonyum asetat karışımı (% 62:38, v/v) kullanılmış, pH=7,25'e taponlanarak akış hızı 0,3 mL/dak. olarak seçilmiştir. ARP için 0,05 to 5 µg/L doğrusal çalışma aralığı belirlenmiş ve alt tayin sınırı 0.004 µg/L olarak hesaplanmıştır. ARP için kütle dedektörde m/z oranı 448,3 bulunmuş ve % 73-81 oranında geri kazanım

sağlanmıştır. Çalışma sonucunda UPLC–ESI-MS/MS tekniğinin diğer HPLC–MS tekniklerine göre daha avantajlı olduğu belirtilmiştir.

2007 yılında Huang ve arkadaşları tarafından GC-MS yöntemiyle psikiyatrik hastalardan alınan kan örneklerinde ARP ve bir metaboliti olan Dehidroaripiprazolün tayininin yapıldığı çalışmada ilacı 10-20 mg/gün kullanan yedi kişiden kan örnekleri alınarak katı faz özütlemesi ve N-methyl-N-trimethyl silyltrifluoro acetamide (MSTFA) ile türevlendirme yapılmıştır. Kütle seçimli dedektörle karakteristik kütle/yük oranlarının sırasıyla; (306), (292), (218) ve (304), (290), (218) olduğu görülmüştür. ARP ve metaboliti için sırasıyla 16-500 ng/mL ve 8-250 ng/mL doğrusal çalışma aralıkları belirlenirken alt tayin sınırları; serumda 14,4 ng/mL ARP ve 6,9 ng/mL metaboliti, plazmada ise 128,9 ng/mL ARP ve 30,1 ng/mL metaboliti olarak hesaplanmıştır. Sırasıyla % 75,4 ARP ve % 102,3 Dehidroaripiprazol geri kazanımı sağlanmıştır.

2009 yılında Choong ve arkadaşları tarafından HPLC-MS yöntemiyle insan plazmasında 7 psikotropik ilacın ve 4 metabolitinin tayinine yönelik yapılan bir başka çalışmada içlerinde ARP'nin de bulunduğu yedi ayrı ilacın ve içlerinde Dehidroaripiprazolün de (DARI) bulunduğu dört ayrı metabolitin HPLC-MS ile insan plazmasında ayrılması ve miktar tayini için yöntem geliştirilmiştir. ARP ve DARI için pKa değerlerinin 6,71 olduğu belirtilmiş ve ARP'nin 12,58 dakikada DARI'nın 11,58 dakikada C18 kolonda (100 mm x 2,1 mm, 3,5 µm) ayrıldığı gözlenmiştir. Harekeli faz olarak amonyum hidroksit ve asetonitril karışımı (25:75 v/v) seçilmiş ve 20 mM amonyum asetat ile pH=8,1'e tamponlanmıştır. MS dedektörde ARP için m/z oranı 448, DARI için m/z oranı 446 bulunmuştur. Çalışmada standart ekleme metodu ve katı faz özütlemesi de uygulanarak ARP için 5- 1000 ng/mL, DARI için 2-1000 ng/mL doğrusal çalışma aralıkları belirlenirken alt tayin sınırları en düşük derişimler olarak hesaplanmıştır. ARP ve metaboliti için sırasıyla %108 ve %123 geri kazanım sağlanmıştır.

2009 yılında Song ve arkadaşları tarafından LC-MS/MS yöntemiyle elektrosprey iyonizasyonlu kütle dedektörü (spray voltajı 5 kV'a ayarlı) kullanılarak insan plazmasında ARP ve bir metaboliti olan Dehidroaripiprazolün miktar tayininin yapıldığı bir başka çalışmada fenil kolon (250 mm x 4,6 mm, 5 µm) kullanılmış ve standart ekleme metoduyla seçici bir yöntem geliştirilmiştir. Hareketli faz amonyum asetat ile tamponlanmış ve akış hızı 1 mL/dak. olarak seçilmiştir. Plazmada ARP için m/z oranı 450-287, dehidroaripiprazol için m/z oranı

446-285 bulunmuştur. 5 mg ARP tablet kullanan bir kişinin altı saat sonrasında plazmasında 5 ng/ml ARP ve 0.5 ng/ml Dehidroaripiprazol tespit edilmiştir. ARP ve metaboliti için sırasıyla 0,1-600 ng/mL ve 0,01-60 ng/mL doğrusal çalışma aralıkları belirlenirken alt tayin sınırları en düşük derişimler olarak hesaplanmıştır. Aripiprazol ve metaboliti için % 85'in üzerinde geri kazanımı sağlanmıştır.

2010 yılında Akamine ve arkadaşları tarafından HPLC yöntemiyle yapılan çalışmada ilaç kullanan gönüllü bireylerin plazmasında ARP ve ana metaboliti olan Ddehidroaripiprazolün C18 (STR ODS-II) kolonda birbirlerinden 20 dakikada ayrıldığı gözlenmiştir. Hareketli faz olarak kloroform-n heptan (3:7, v/v) kullanılmıştır. UV dedektörle 254 nm dalga boyunda optimum koşullarda ARP için 2-600 ng/mL, metaboliti dehidroaripiprazol için 2-160 ng/mL doğrusal çalışma aralıkları belirlenmiştir. Her iki molekül için de gözlenebilme sınırları 0,5 ng/mL, alt tayin sınırları ise 1,0 ng/mL bulunan çalışmada ARP için % 74,0 ve metaboliti için % 74,7 geri kazanım sağlanmıştır. % BSS değerlerinin ARP ve metaboliti için sırasıyla % 7,5 ve % 7,1'dan daha düşük olduğu bulunmuştur.

2010 yılında Ren ve arkadaşları tarafından HPLC yöntemiyle yapılan çalışmada, ARP ve ana metaboliti olan Dehidroaripiprazol kan serumundan etil eter ile ekstrakte edildikten sonra UV dedektörle 254 nm dalga boyunda tayin edilmiştir. C18 (Zorbax) kolonun kullanıldığı çalışmada doğrusal çalışma aralıkları ARP için 4,0-2000 µg/L, ana metaboliti için 4,0-500 µg/L olarak belirlenirken her iki molekül için de gözlenebilme sınırları 4,0 µg/L, alt tayin sınırları ise 13,0 µg/L olarak bulunmuştur. Geri kazanım değerleri ARP için % 100,3-102,7 ve ana metaboliti için % 93,7-103,9 olarak belirlenmiştir.

2011 yılında Thakkar ve arkadaşları tarafından HPLC yöntemiyle ARP içeren ilaç tabletinde yapılan çalışmada, ARP'nin C8 kolonda 10 dakikada ayrıldığı gözlenmiştir. UV dedektörle 240 nm dalga boyunda ARP için 40-160 µg/mL doğrusal çalışma aralığı belirlenirken, gözlenebilme sınırı 0,05 µg/mL, alt tayin sınırı ise 0,1 µg/mL olarak bulunmuştur. ARP için %99,0-101,0 geri kazanımın sağlandığı bu çalışmada 1,0 mL/dak sabit akış hızı ile hareketli faz olarak asetonitril-amonyum asetat (90:10, v/v) kullanılmıştır.

2012 yılında Ravinder ve arkadaşları tarafından LC-ESI -MS yöntemi kullanılarak ARP için bir yöntem geliştirilmiş ve valide edilmiştir. Günde 10 mg Abilify kullanan 15

gönüllü bireyin plazmasından, metanol ile katı faz ekstraksiyonu yapılarak % 75,56-79,57 oranında ARP ekstrakte edilen çalışmada elde edilen miktarın % 77,35'i geri kazanılmıştır. Internal standart olarak zolpidem tartarat kullanılmıştır. 0,6 mL/dak sabit akış hızı ile hareketli faz olarak metanol-amonyum asetat (95:5, v/v) kullanılan çalışmada pH=5'e tamponlanmıştır. Elde edilen optimum şartlar kullanılarak doğrusal çalışma aralığı 0,20-60,01 ng/mL olarak belirlenirken, gözlenebilme sınırı 0,06 ng/mL, alt tayin sınırı ise 0,20 ng/mL bulunmuştur.

2012 yılında Aşangil ve arkadaşları tarafından ARP tayini için yapılan voltametik yöntem geliştirme çalışmalarında çalışma elektrot olarak, CKE; Ag/AgCl referans elektrot ve karşıt elektrot olarak, platin elektrot kullanılmıştır. Elektrokimyasal çalışmalar pH 4,0 BR adsorptif sıyırma voltametri yöntemleri ile gerçekleştirilmiştir. Dönüşümlü voltametri deneylerinden elde edilen verilere göre ARP'nin CKE yüzeyinde 1,15 V'da yarı-tersinir ve adsorpsiyon kontrollü olarak yükseltgendiği belirtilmiştir. Belirlenen optimum şartlarda yapılan kalibrasyon çalışmaları verileri en küçük kareler yöntemi ile değerlendirilmiş ve validasyon parametreleri hesaplanmıştır. Doğrusal çalışma aralığı, doğrusal taramalı voltametri yöntemi ve adsorptif sıyırma voltametri yöntemleri için sırasıyla 5,11-70,41 mg/L ve 0,10-6,10 mg/L olarak bulunmuştur. Ayrıca çalışmada adsorptif sıyırma voltametri yöntemi için gözlenebilme sınırı 0,05 mg/L olarak bulunmuştur. Tablet, insan serumu ve idrarında geri kazanım çalışmaları yapılmış ve sonuçlar %95-104,6 arasında %10'dan düşük standart sapma değerleri ile verilmiştir. Bu çalışmada ARP'nin serumda, tablette ve idrarda bulunan diğer bileşenlerden etkilenmeden, hassas, düşük tayin sınırı, herhangi bir ön işleme gerek olmadan biyolojik numunelere uygulanabilirlik gibi belirgin avantajları olan yeni voltametik yöntemler geliştirilmiştir. Önerilen yöntemlerin farklı örneklerde ARP tayini için iyi bir alternatif olma potansiyeline sahip olduğu bildirilmiştir.

2013 yılında Merli ve arkadaşları tarafından ARP tayini için yapılan voltametik yöntem geliştirme çalışmalarında indikatör elektrot olarak, CKE; referans elektrot olarak, Ag/AgCl elektrot ve karşıt elektrot olarak, platin tel kullanılmıştır. Çalışma elektrodu yüzeyi her ölçüm sonrasında alümina ile temizlenmiş, gerekli olduğu durumlarda elektrokimyasal temizleme (0,1 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> çözeltisi ile 0,0-1,4 V potansiyel aralığında 200 mV/s tarama hızında DV yöntemi ile 15 döngü) işlemi de yapılmıştır. Çalışmalar 0,1 M asetat tampon ortamında pH 4,7'de doğrusal taramalı voltametri ve adsorptif sıyırma voltametri yöntemleri kullanılarak sürdürülmüştür. Elektrot yüzeyinde ARP'nin iki elektron aktarımı ile tersinmez ve adsorpsiyon kontrollü olarak yükseltgendiği belirlenmiştir. CKE yüzeyinde ARP tayinine

yönelik yapılan voltametrik çalışmalar için her iki metot için optimum deney parametreleri belirlenmiştir. Optimum şartlarda yapılan kalibrasyon çalışmaları verileri en küçük kareler yöntemi ile değerlendirilmiş ve validasyon parametreleri de rapor edilmiştir. Doğrusal taramalı voltametri yöntemi için doğrusal çalışma aralığı 0,1-5 mg/L, alt tayin sınırı 50 µg/L, gözlenebilme sınırı 100 µg/L olarak belirlenmiş ve % 95-103 geri kazanım değeri elde edilirken, adsorptif sıyırma voltametri yöntemi için doğrusal çalışma aralığı 4-40 µg/L, gözlenebilme sınırı 1 µg/L, alt tayin sınırı 4 µg/L ve % 94-106 geri kazanım değeri elde edilmiştir.

2015 yılında Wijma ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada otizmlı çocukların tedavisi için sıkça kullanılan antipsikotik risperidon, aripirazol, pipamperon ilaç etken maddeleri ve 9-OH-risperidon, dehidroaripirazol metabolitlerinin plazmada ayrılması, belirlenmesi ve tayinine yönelik ultra yüksek performanslı bir sıvı kromatografi-kütle spektrometresi (UPLC-MS / MS) yöntemi geliştirilmiştir. Aşamalı yürütme işlemi metanol ya da Milli-Q ultra saf su içerisinde; amonyum asetat, formik asit içeren hareketli faz ile ters fazlı bir kolon üzerinde 0.5mL / dak akış hızıyla gerçekleştirilmiştir. Analitler sulandırılarak sadece 5 µL'lik enjeksiyon sonucunda kararlı hale geldiği belirlenmiştir. Çalışmalar boyunca otomatik numune alma cihazında bulunan analitler 72 saat ve 9-OH-risperidonun 48 saat sürede kararlı halde olduğu belirtilmiştir. Çalışılan beş madde için de doğrusal kalibrasyon eğrileri elde edilmiştir. Geliştirilen UPLC-MS / MS yönteminin, tüm analitlerin tayini için uygun olduğu belirlenmiştir. Bu yöntem ABD Gıda ve İlaç İdaresi rehberi tarafından doğrulanmıştır. Geliştirilen bu yöntem; kolay bir numune hazırlama yöntemi, minimum enjeksiyon hacmi ve kısa süreli çalışması gibi imkanları bir arada sunduğu için ve sadece bir analit ile çalışılan bütün maddelerin birlikte tayin edilebilmesinden dolayı avantajlı olduğu bildirilmiştir.

2015 yılında Shrivastava ve arkadaşları tarafından, ARP'nin voltametrik davranışını incelemek üzere; grafen / titanyum dioksit / polianilin ile modifiye edilmiş camı karbon elektrot (GRP / TiO<sub>2</sub> / PANI / GCE) ile kare dalga voltametrisi ve sıklık voltametri (SWV & CV) yöntemleri kullanılmıştır. GCE ile karşılaştırıldığında GRP / TiO<sub>2</sub> / PANI / GCE'nin daha yüksek elektro-katalitik özellik gösterdiği bildirilmiştir. GCE'nin modifiye edilmesi işlemi için yapılan araştırmalarda elektron mikroskop (SEM) cihazından faydalanılmıştır. ARP'nin GRP / TiO<sub>2</sub> / PANI / GCE'de elektro-oksidasyonunun proton eşliğinde olduğunu ve geri dönüşümsüz adsorpsiyon kontrollü gerçekleştiği belirlenmiştir. Ayrıca ARP için elektron



sayısı, proton sayısı ve elektrot mekanizmasında yer alan yük aktarım katsayısı hesaplanmıştır. ARP'nin SWV'nde farklı derişimlerde, gözlenebilme sınırı 0.99 ng / mL olarak ve doğrusal çalışma aralığı 5 ile 40 ng / mL arasında belirlenmiştir. ARP'nin farmasötik numunelerde tayini için önerilen bu yöntemin daha yüksek hassasiyet, özgüllük, yeniden üretilebilirlik ve kesinlik ile uygulanabilirliği gibi özelliklerinden dolayı alternatif bir yöntem olduğu bildirilmiştir.

2015 yılında Sistik ve arkadaşları tarafından ultra yüksek performanslı bir sıvı kromatografi-kütle spektrometresi (UPLC / MS / MS) yöntemi ile insan serumunda proteinlerin çöktürülmesi işleminden sonrasında; agomelatin, asenapin, amisülpirid, iloperidon, zotepin, melperon, ziprasidon, vilazodon, aripiprazol ve metabolit dehidroaripiprazolün hızlı ve eşzamanlı analiz edilebilmesi için yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntemde iç standart olarak Alprenolol kullanılmıştır. Bu çalışmada bir BEH C18 (2.1 x 50 mm, 1.7 um) kolon, bir ikili hareketli faz (A, 2 mmol / L amonyum asetat, % 5 asetonitril içinde % 0.1 formik asit, hac / hac; B, 2 mmol / L amonyum asetat, % 95 asetonitril içinde % 0.1 formik asit, hac / hac) aşamalı yürütme tekniği ile kullanılmıştır. Pozitif elektrosprey iyonizasyon yoluyla MS/MS çalışmaları yapılmış ve matriks etkileri nedeniyle iyon baskılaması değerlendirilmiştir. Agomelatin için 0.25-1000 ng / mL; asenapin ve iloperidon için 0.25-100 ng / mL; amisülpirid, aripiprazol, vilazodon ve zotepin için 2.5-1000 ng / mL; dehidroaripiprazol için 2.3-924.6 ng / mL; melperon için 2.2-878.4 ng / mL; ve ziprasidon için 2,2-883,5 ng / mL derişim aralıklarında çalışılmıştır. Bu çalışmada tüm analitler için terapötik referans aralığındaki nicel sınıra ulaşılmıştır. Bu yöntemin gün içindeki hassasiyeti % 0.4-5.5 arasında, günler arası hassasiyeti % 0.6-8.2 arasında ve toplam geri kazanım % 87.9-114.1 olarak elde edilmiştir. Sistik ve arkadaşlarının literatür araştırmaları sonucunda bu çalışmanın insan serumunda vilazodon ve melperon tayini için ilk onaylanmış yöntem olduğunu bildirmişlerdir. Yöntem, doğrusallık, kesinlik, doğruluk, geri kazanım, gözlenebilme sınırı, tayin sınırı, tekrarlanabilirlik ve matris etkisi gibi parametreler değerlendirildiğinde psikolojik hastalıkların tedavisinde yeni eğilimleri ve ilaçları izlemek için klinik uygulamalardaki önemli uyumsuzlukları belirleyebilmek üzere kullanılabileceği bildirilmiştir.

2015 yılında Kurbanoglu ve arkadaşları tarafından yapılan bu çalışmada ARP ilacının dsDNA ile etkileşimini karakterize etmek için diferansiyel puls voltametri (DPV) ile dsDNA ile modifiye edilmiş elektrot (ct-dsDNA-GCE) yüzeyinde ve çözelti fazında olmak

üzere iki yöntem ile çalışılmıştır. ARP ve DNA baz sinyalindeki değişikliklere dayanarak ARP'nin ct-dsDNA ile etkileşimi hakkında bilgi elde etmek için ct-dsDNA ile modifiye edilmiş GCE kullanılmıştır. Aynı zamanda UV-VIS spektrofotometrisi yöntemi ile de çalışılmıştır. Bu çalışmada buzağı boyun altı bezinde bulunan çift sarmal deoksiribo nükleik asit, ct-dsDNA ile etkileşimi incelenmiştir. Optimum değerler olan pH:4,7'de asetat tamponunda dsDNA ve aripiprazol arasındaki bağlanma sabiti, K yaklaşık olarak  $3 \times 10^{-5} \text{ M}^{-1}$  olarak spektrofotometre ile elde edilmiştir. Ayrıca, DNA-ilaç etkileşimi, çözelti fazında aripiprazol-polyGuanine (polyG) ve aripiprazol-polyAdenine (polyA) sistemlerinin diferansiyel puls (DP) voltammetrik ve spektrofotometrik incelemeleri yapılarak doğrulanmıştır. İlaç-DNA etkileşiminin incelenmesi, DNA biyosensörlerinin tasarımında biyokimyasal bir hedef üzerindeki etki için test edilecek yeni bileşikler elde edilebilmektedir. Bu çalışmada, ARP'nin dsDNA ile etkileşimini karakterize etmek için elektrokimyasal ct-dsDNA biyosensörü başarıyla geliştirilmiştir.

2016 yılında Petruczynik ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada HPLC-DAD yöntemi ile insan serumu veya tükürük örneklerinde yedi psikotropik ilacın (risperidon, sitalopram, klozapin, ketiapin, levomepromazin, perazin ve aripiprazol) eş zamanlı belirlenebilmesi için basit, hızlı ve hassas bir kromatografik yöntem geliştirilmiştir. Çalışmalar pH 3,5 ve 0,025 mL<sup>-1</sup> dietilamin içeren metanol, asetat tamponu içeren bir hareketli faz ile bir XSELECT CSH Fenil-Heksil kolonu üzerinde gerçekleştirilmiştir. Hastalardan serum ve tükürük örneklerinde ilaç ve metabolitlerinin varlığının doğrulanması için HPLC-MS yöntemi kullanılmıştır. Psikotrop ilaçların, insan serumu veya tükürük numunelerindeki nicel analizi için analitik dalga boyu risperidon için 277 nm ve diğer ilaçlar için 250 nm olarak belirlenmiştir. Ayrıca tüm analitler için derişim aralığı 10-1000 ng / mL olarak belirlenmiştir. ARP için gözlenebilme sınırı (LOD) serum ve tükürük örneklerinde sırasıyla; 5,29 ve 4,97 olarak belirlenmiştir, gözlenebilme miktarı (LOQ) ise sırasıyla; 17,63 ve 16,58 olarak belirlenmiştir. İnsan serum ve tükürük örneklerinde araştırılan ilaçların miktar tayini için önerilen yöntem başarıyla uygulanmıştır. Yöntem, yalnızca tek bir bileşik için değil, aynı zamanda karışımlar için de terapötik ilaç izlemeye izin vermektedir. Psikotropik ilaçların gözlenebilmesi için iyi duyarlılık, hassasiyet ve yüksek doğruluk elde edilebildiği belirtilmiştir. Böylece terapötik ilaçlarının izlenmesi için klinik laboratuvarlarda ve adli laboratuvarlarda, insan sıvılarında ileri seviyelerde gözlenebilmesi için yararlanılabilir bir yöntem olarak gösterilmiştir. Psikiyatrik ilaçların tespiti için serum veya plazmaya göre tükürüğün kullanılmasının, psikiyatri hastalarından toplanmasının daha basit, non-

müdahalesiz ve ağrısız olması nedeniyle terapötik ilaç izlemesinde alternatif bir yöntem olduğu gösterilmiştir.

2017 yılında Ahmed ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada aripiprazolün (ARP) yığın ve farmasötik formülasyondaki nicel tayini için ters faz yüksek performanslı sıvı kromatografi (RP-HPLC) yöntemi geliştirilmiştir. Yöntem için ayırma ve miktar tayini, 254 nm'de algılama dalga boyunda, 1.0 ml / dak akış hızında, pH 3.5'de asetonitril: metanol: tampon (20:40:40 h / h / h / h) hareketli faz ile sıvı spherisorb 5 ODS 24.6 mm x 250 mm C18 kolon kullanılmıştır. Aripiprazol için ayrılma  $7,7 \pm 0,1$  dakika içinde gerçekleştirilmiştir. Yöntem 5-25 µg / ml arasında iyi bir doğrusallık göstermiştir. Gün içi ve günler arasındaki değişim % 2'nin altında bulunmuştur. ARP'nin ortalama geri kazanımı % 103.67 olarak belirlenmiştir. Bu yöntem için tutulma süresi 7.7 dakika olarak belirlenmiştir. Bu yöntem doğrudan farmasötik formülasyondaki ilaç içeriğinin belirlenmesi için uygulanabilir basit, hassas, hızlı ve ekonomik bir alternatif olarak gösterilmiştir.

2018 yılında Wojnicz ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada basit bir sıvı kromatografi-tandem kütle spektrometresi (LC-MS / MS) yöntemi ile insan plazmasında aripiprazol ve aktif metaboliti olan dehidro-aripiprazolün eşzamanlı ölçülebilmesi için bir yöntem geliştirilmiştir. Yöntemde sadece 200 µL insan plazması ile üç aşamalı mikro-çözelti-katı-faz özütlemesini (SPE, Oasis PRİME HLB 96 oyuklu Elüsyon Plakası) ortadan kaldıran etkili fosfolipidleri kullanarak analit özümlemesi gerçekleştirilmiştir. Kromatografik ayırma için 0,2-µm'lik filtre ile muhafaza edilmiş, 25 ° C'de bir ACE C18-PFP kolonu ile çalışılmıştır. Hareketli faz olarak bir amonyum format (5 mM)-asetonitril (pH 4,0; 65:35, hac / hac) kombinasyonu kullanılmıştır ve kromatogram aşamalı değişim koşulları altında 0,6 ml / dak akış hızında çalıştırılmıştır. Çalışma 5 dakikalık bir sürenin ardından 3 dakikalık yeniden dengeleme süresi ile toplamda 8 dakika sürmüştür. Yöntem, aripiprazol (ARI) ve dehidro-aripiprazol (DARI) için sırasıyla 0.18-110 ng / ml ve 0.35-100 ng / ml derişim aralığında doğrusallık göstermiştir. Ayrıca yöntemde ARI ve DARI için sırasıyla 0.18 ile 120 ng / ml ve 0.35 ile 110 ng / ml derişim aralığında geniş eğriler elde edilmiştir. Bu yöntemde, üç aşamalı mikro-çözelti katı-faz numune hazırlama yöntemi ve SIL-IS kullanımı sayesinde mükemmel geri kazanımlar elde edilmiş ve önemli bir matris etkisi belirlenmemiştir. Bu avantajların yanı sıra yöntemin hızlı, basit ve büyük bir örneklem sayısına kolayca uygulanabilir olduğu belirtilmiştir.

Yukarıda verilen kaynak özetleri incelendiğinde ARP'nin serumda ve idrarda tayinine yönelik genellikle kromatografik yöntemlerin ve spektrofotometrik yöntemlerin kullanıldığı görülmektedir. Literatür incelendiğinde ARP'nin farmasötik örneklerde, serumda ve idrarda tayinine yönelik elektrokimyasal yöntemlerin sınırlı sayıda olduğu dikkati çekmektedir. Ayrıca literatürde sıklıkla yer alan bu yöntemlerin pahalı olmaları, çok miktarda kimyasal kullanımı gerektirmeleri, iç standarda gerek olması, analiz için ayırma, saflaştırma, özütleme, deriştirme gibi bazı ön işlemlere ihtiyaç duyulması ve uzun analiz süresi gibi bir takım dezavantajlarının mevcut olduğu da bilinmektedir.

Elektrokimyasal yöntemler ise ekonomik olmaları, hızlı, güvenilir, tekrarlanabilir ve spesifik olmaları yönünden oldukça avantajlıdır. Ayrıca özellikle adsorptif sıyırma yöntemleri ile çok düşük derişim seviyelerinde maddelerin elektroanalitik tayini yapılabilmektedir. Bu kapsamda yüzeyde tutunma olaylarına dayalı adsorptif sıyırma, diferansiyel puls ve kare dalga voltametrisi gibi voltametrik yöntemler kromatografik ve spektroskopik yöntemlere alternatif olarak literatürlerde yerini almıştır.

## 2.KURAMSAL TEMELLER

Tezin bu bölümünde modifiye karbon pasta elektrot (KPE) yüzeyinde ARP'nin elektrokimyasal davranışının belirlenmesi ve insan serumunda, farmasötik tablet örneklerinde ARP tayini için yöntem geliştirilmesinde kullanılan elektrokimyasal yöntemler hakkında kısaca bilgi verilmiştir.

### 2.1 Elektrokimyasal Yöntemler

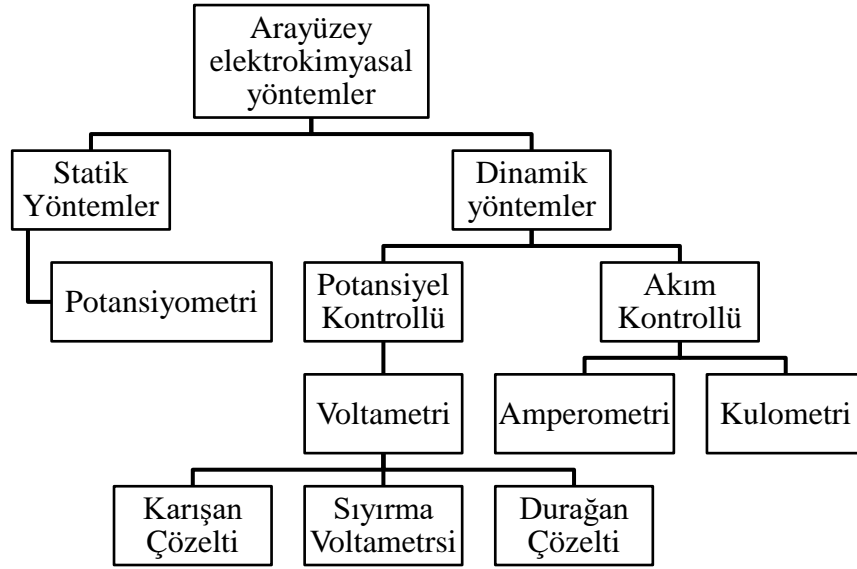
Elektrokimya, çözücülerde homojen olarak ya da elektrot-çözücü arayüzeyinde heterojen olarak meydana gelen yük ayrılması ve yük aktarımı ile ilişkili olan olaylarla ilgilendir. Elektrokimya uzun bir geçmişe sahiptir ve 1799 yılında Volta'nın elektrik pilini keşfi ile başlar. Son yıllarda elektrokimya alanında ilerlemeler oldukça fazladır. Günümüzde elektrokimya, bilim ve teknolojinin yeni alanlarının geliştirilmesinde önemli rol oynamakta ve küresel enerji ve çevre sorunlarının çözümüne katkı sağlamaktadır (**Izutsu 2002**).

Bilim adamları, bir reaksiyona ait termodinamik veri elde etmek, radikal iyon gibi kararsız bir ara ürün oluşturmak ve onun bozulma hızını veya spektroskopik özelliklerini incelemek, bir çözeltideki eser miktardaki metal iyonları veya organik türlerin analizini yapmak gibi birçok çeşitli alanda kimyasal sistemlerle ilgili elektrokimyasal ölçümler yaparlar. Ancak, bu çalışmalarda kullanılan elektrokimyasal yöntemler, kimyasal sistemlerin incelenmesinde spektroskopik yöntemlerin sıklıkla uygulandığı şekilde kullanılmaktadır. Yeni bir güç kaynağının tasarlanması veya bazı ürünlerin elektrosentezi gibi öyle araştırmalar vardır ki, bunlarda ilk hedef, sistemin elektrokimyasal özelliklerinin araştırılmasıdır (**Bard ve Faulkner 2001**).

Elektroanalitik yöntemler, akım, potansiyel veya yük gibi elektrokimyasal büyüklükleri ölçerek ve onların kimyasal parametrelerle aralarındaki ilişkilerini araştırarak elektrik ve kimyanın birbiriyle etkileşimini inceler. Elektriksel ölçümlerin bu tip analitik amaçlı kullanımı, çevresel görüntüleme, endüstriyel kalite kontrol ve biyomedikal analiz olmak üzere çok yaygın uygulama alanı bulmaktadır. Kimyasal ölçümlerin çoğu homojen çözeltilerinde yapılırken, elektrokimyasal çalışmalar elektrot-çözelti arayüzeyinde gerçekleştirilmektedir (**Wang 2000**).

Bu nedenle, elektrot reaksiyonlarının temel prensiplerinin ve elektrot-çözelti arayüzündeki elektriksel özelliklerin anlaşılması için pek çok elektrokimyasal yöntem geliştirilmiştir (Çizelge 2.1).

**Çizelge 2.1.** Elektrokimyasal yöntemlerin sınıflandırılması.



## 2.2 Voltametri

En yaygın kullanılan elektroanalitik yöntemlerden biri çok sayıda metal iyonunun, organik bileşiğin ve ilaç etken maddelerin düşük derişimlerde tayinine olanak sağlayan voltametridir. Çalışma elektrodunun polarize olduğu şartlar altında uygulanan potansiyele karşı akımın incelenmesine dayanan elektrokimyasal yöntem, elektrokimyasal reaksiyonların kinetiğinin ve mekanizmasının incelenmesinde sıklıkla kullanılmaktadır (**Kissinger 1984, Gosser 1994**).

Voltametrik yöntemler; çeşitli ortamlarda meydana gelen yükseltgenme ve indirgenme olaylarının incelenmesi, elektrot yüzeyindeki adsorpsiyon olaylarının ve gerçekleşen elektron aktarım mekanizmalarının aydınlatılması, moleküler oksijen tayini, farmasötik açıdan önemli türlerin tayini gibi birçok uygulamada kullanılır. Ayrıca voltametrik yöntemlerle maddelerin çözeltilerdeki kararlılıklarını ve difüzyon katsayısı, heterojen hız sabiti gibi çeşitli fizikokimyasal sabitlerini de tayin etmek mümkündür.

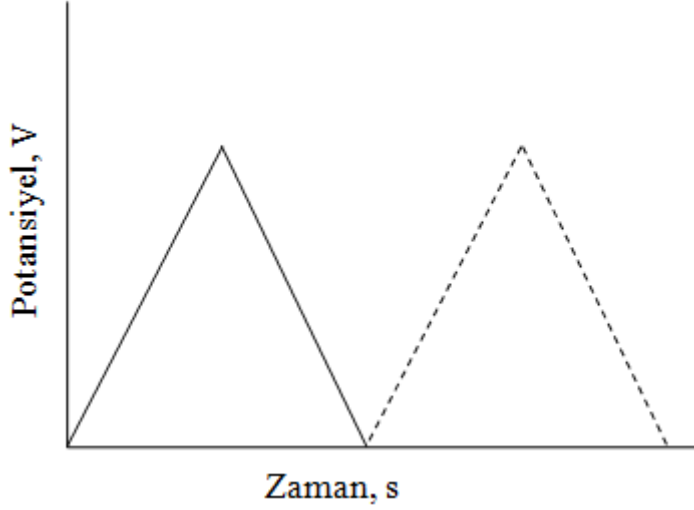
Voltametrde, üçlü elektrot sistemi içeren elektrokimyasal hücreye değiştirilebilir bir potansiyel uyarma sinyali uygulanır. Bu uyarma sinyali yöntemin dayandığı karakteristik bir akım cevabı oluşturur. Klasik voltametrik uyarma sinyali, hücreye uygulanan doğru akım potansiyelinin zamanın bir fonksiyonu olarak doğrusal olarak arttığı doğrusal bir taramadır. Hücreye uygulanan potansiyele karşı akım grafiği “voltamogram” adını alır. Voltametrik yöntemler;

- Dönüşümlü Voltametri (DV)
- Normal Puls Voltametri (NPV)
- Diferansiyel Puls Voltametri (DPV)
- Kare Dalga Voltametri (KDV)
- Sıyırma Voltametri (SV)

şeklinde sınıflandırılabilir. Aşağıda, bu tez çalışmasında kullanılan voltametrik yöntemlerden kısaca bahsedilmiştir.

### **2.2.1 Dönüşümlü voltametri (DV)**

Bu yöntemde, sabit bir çalışma elektroduna doğrusal olarak değişen potansiyel değerleri uygulanarak oluşan akım, x-y kaydedicisi ile kaydedilir. Çalışma elektrodunun potansiyeli,  $E_1$  başlangıç potansiyeli ile  $E_2$  potansiyelleri arasında değiştirilir.  $E_2$  değerine ulaşıldığı anda tarama yönü ters çevrilerek aynı tarama hızıyla başlangıç değerine ( $E_1$ ) kadar gidilir (Şekil 2.1). Bu işlem istenirse ard arda tekrar edilerek çoklu voltamogramlar elde edilir. Bu yöntemde pik şeklinde voltamogramlar elde edilmesi sabit elektrot kullanılmasının bir sonucudur.



**Şekil 2.1.** Dönüşümlü voltametri (DV) uyarma sinyalleri.

Sabit çalışma elektroduna uygulanan potansiyel, elektroaktif maddenin indirgenme ya da yükseltgenme potansiyel değerine ulaşınca, elektrot yüzeyini çevreleyen difüzyon tabakasından maddenin hızlı bir şekilde tüketilmesi akımda hızlı ve ani bir artışa neden olur. Bu artış, aynı zamanda, difüzyon tabakası ile çözelti arasında kalan bölgede bir derişim farkı oluşmasına neden olur ve çözeltiden elektrot yüzeyine doğru kütle aktarımı başlar. Pikin tepe noktasına gelindiğinde kütle aktarım hızı elektron aktarım hızıyla yarışmadığından bu noktadan sonra akımda üstel bir azalma gözlenir. DV’de pik akımı ( $i_p$ ) Randles Sevcik bağıntısı ile verilir (**Fry 1972**).

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

Bu eşitlikte,  $n$ , aktarılan elektron sayısı;  $A$ , elektrodun alanı ( $\text{cm}^2$ );  $c$ , derişim ( $\text{mol}/\text{cm}^3$ );  $D$ , difüzyon katsayısı ( $\text{cm}^2/\text{s}$ ) ve  $v$ , tarama hızıdır ( $\text{V}/\text{s}$ ). Bu eşitlik, tersinir bir elektrokimyasal süreç ve doğrusal difüzyon koşulları için verilmiştir. Bu koşullarda,  $i_p$  potansiyel tarama hızının bir fonksiyonu olup  $i_p/v^{1/2}$  oranı sabit bir değerdir. Sabit tarama hızında pik akımı derişimle doğru orantılıdır.

DV’de, katodik yöndeki tarama sırasında oluşan ürünün kararlılığına bağlı olarak, ters yöndeki taramada oluşan ürüne ait olan yükseltgenme piki de gözlenebilir. Bu yöntemle elde edilen voltamogramlar, elektron ve kütle aktarım hızına ve elektrot yüzeyinde ya da çözelti içinde oluşan ardışık kimyasal reaksiyonlara bağlı olarak değişiklik gösterebilir.



Elektrokimyasal bir reaksiyonda elektron transferiyle oluşan türler her zaman son ürün olmaz. Türler, çözelti içinde kimyasal olarak kararsız ürünler oluşturabilir. Bu kararsız ara ürünler, bir takım ardışık kimyasal basamaklardan sonra elektron transferiyle son ürüne dönüşebilirler. Son ürüne dönüşme, elektron aktarım basamağını izleyen kimyasal bir reaksiyon basamağı ile de gerçekleşebilir. Aşağıda elektron aktarım basamağını izleyen bir kimyasal basamağın olduğu basit bir sistem örnek olarak verilmiştir.



Eşitlik 2.2’de elektrokimyasal olarak indirgenen  $R$  türlerinin bir kısmı, Eşitlik 2.3’de kimyasal bir reaksiyonla harcanmaktadır. Potansiyel tarama hızı,  $k_s$ ’ya göre çok büyükse,  $R$  ’nin çok küçük bir kesri kimyasal reaksiyonla harcanacağından tersinir bir voltamogram elde edilir. Potansiyel tarama hızı  $k_s$ ’den çok küçükse, potansiyel tarama hızı  $R$  ’nin yükseltgenme potansiyeline ulaşmadan,  $R$  ’nin büyük bir kısmı kimyasal reaksiyonla tüketileceğinden, tam tersinmez elektrokimyasal sürece benzer bir voltamogram elde edilir.  $k_s$ ’nin çok geniş aralıkta değerler alabileceği düşünülerek potansiyel tarama hızının da geniş aralıkta tutulması gereklidir. Potansiyel tarama hızının  $k_s$  ile yarışamayacak kadar küçük ya da büyük olması durumunda ise meydana gelen kimyasal reaksiyonu gözlemek imkansızdır. Eşitlik 2.1’e göre elektron aktarımının tersinir olduğu durumlarda,

$$i_p = \frac{i_p}{v^{1/2} AC} \quad (2.4)$$

eşitliği geçerlidir. Bu eşitlik belirli sıcaklık ve belirli elektron aktarım sayısı için sabittir. Eşitlik 2.4 “akım fonksiyonu” olarak tanımlanmaktadır. Voltametik yarı pik potansiyeli ile pik potansiyeli arasında aşağıda gösterilen bağıntı vardır (**Nicholson ve Shain 1964**).

$$E_p = E_{1/2} \mp 1,09 \frac{RT}{nF} V \quad (2.5)$$

$T=298 K$  için

$$E_p = E_{1/2} \mp \frac{0,029}{n} V \quad (2.6)$$

Eşitlik 2.5 ve Eşitlik 2.6'dan yararlanarak aşağıdaki eşitlikler yazılabilir;

$$E_p^a = E_{1/2} + \frac{0,029}{n}V \quad (2.7)$$

$$E_p^k = E_{1/2} - \frac{0,029}{n}V \quad (2.8)$$

Eşitlik 2.7 ve Eşitlik 2.8'e göre tersinir bir sistem için anodik ve katodik pik potansiyelleri arasındaki fark Eşitlik 2.9'daki gibi verilir:

$$\Delta E_p = E_p^a - E_p^k = \frac{0,058}{n}V \quad (2.9)$$

Bu eşitliğe göre,  $n$  değeri arttıkça pik daralmakta,  $n$  değeri azaldıkça pik yayvanlaşmaktadır.

Ayrıca, yarı pik potansiyeli ( $E_{p/2}$ ) ile yarı dalga potansiyeli ( $E_{1/2}$ ) arasında da aşağıdaki eşitliklerde gösterildiği gibi bir ilişki kurulabilmektedir:

$$E_{p/2} = E_{1/2} \pm 1,109 \frac{RT}{nF}V \quad (2.10)$$

$T=298K$  için

$$E_{p/2} = E_{1/2} \pm \frac{0,028}{n}V \quad (2.11)$$

Elektron aktarımı tersinmez olan sistemler için aşağıdaki eşitlik geçerlidir:

$$i_p = 2,98 \times 10^5 (\alpha n_a)^{1/2} nAD^{1/2}v^{1/2}C \quad (2.12)$$

Eşitlik 2.12'de  $n_a$ , elektrot reaksiyonunda hızı belirleyen basamakta aktarılan elektronsayısı;  $\alpha$ , yük aktarım katsayısı'dır.  $\alpha$ ; 0,3-1 arasında değerler alır (**Bret ve Brett 1994**).

Bir reaksiyonun tersinir olduğunun belirlenmesinde, aşağıdaki kriterlerin sağlanması elektrot reaksiyonunun tersinir olduğunu gösterir (**Nicholson and Shain 1964, Bard and Faulkner 2001, Greef ve ark. 1990**). Bu kriterler şunlardır:

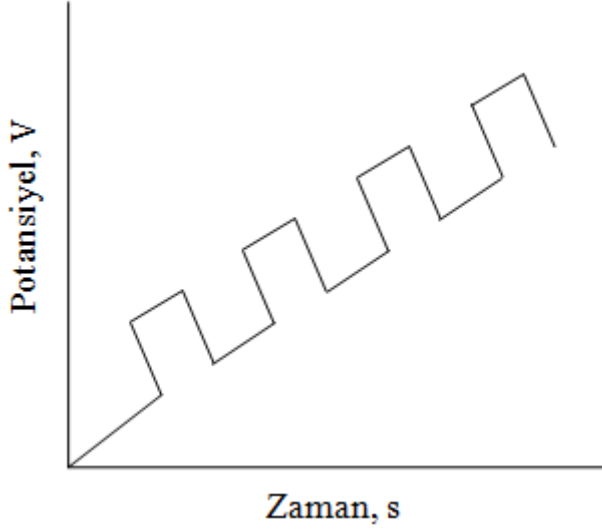
- $E_p^k - E_p^a = 59/n$  mV veya  $E_p - E_{p/2} = 57/n$  mV'tur.
- $E_p$  tarama hızı ile değişmez.
- $i_p^a/i_p^k = 1$ 'dir ve bu oran tarama hızıyla değişmez.
- $i_p/v^{1/2}$ , tarama hızıyla değişmez.
- Dalga şekli tarama hızıyla değişmez

Bir reaksiyonun yarı-tersinir olduğunun belirlenmesinde aşağıdaki kriterler incelenir (Nicholson ve Shain 1964, Bard ve Faulkner 2001, Greef ve ark. 1990). Yarı-tersinir bir sistem için:

- $i_p/v^{1/2}$  tarama hızına bağlı değildir.
- $i_p^a/i_p^k = 1$ 'dir. ( $\alpha = 0,5$  ise)
- $E_p^k$  tarama hızı ile değişir. Bu değişme, genellikle, tarama hızının artması ile negatif değerlere kayma yönündedir.
- $E_p^k - E_p^a$  farkı düşük tarama hızlarında  $59/n$ 'e yaklaşır. Yüksek tarama hızlarında bu değerden daha büyüktür ve tarama hızı ile artar.
- Tarama hızı arttıkça pik genişlemesi olur.

### 2.2.2 Diferansiyel puls voltametri (DPV)

Puls voltametri teknikleri, 1952 yılında Barker ve Jenkin tarafından, voltametrik çalışmalarda daha düşük gözlenebilme sınırını elde etmek amacıyla önerilmiştir. Böylece, faradayik ve faradayik olmayan akım arasındaki oran arttırılarak, gözlenebilme sınırları  $10^{-8}$  M'a kadar düşürülmüştür. DPV yöntemi organik ve anorganik türlerin eser miktarlarının ölçülmesinde son derece kullanışlı bir tekniktir. DPV'de, doğrusal bir potansiyel artışına göre ayarlanmış sabit büyüklükte pulslar ( $dE/dt$ ), çalışma elektroduna belli bir süre uygulanır (Şekil 2.2). İki kez akım ölçülür. Birincisi, puls uygulanmadan önce yani tam pulsun başladığı anda, potansiyelde bir artış olmadan, ikinci akımsa, pulsun bitmesine yakın bir potansiyel değerinde ölçülür. Bu iki akım arasındaki fark,  $\Delta I_{puls}$  olarak verilir. Sonunda, uygulanan potansiyele karşı bu akım farklarının grafiğe geçirilmesiyle DP voltamogramı elde edilir (Monk 2001, Wang 2000).



**Şekil 2.2.** Diferansiyel puls voltametri (DPV) uyarma sinyalleri.

Voltamogramlardaki pik akımlarının yüksekliği, aşağıdaki eşitlikte (Eşitlik 2.13) de görüleceği gibi ilgili analitin derişimiyle doğru orantılıdır:

$$i_p = \frac{nFACD^{1/2}}{\sqrt{\pi}} \left( \frac{1-\sigma}{1+\sigma} \right) \quad (2.13)$$

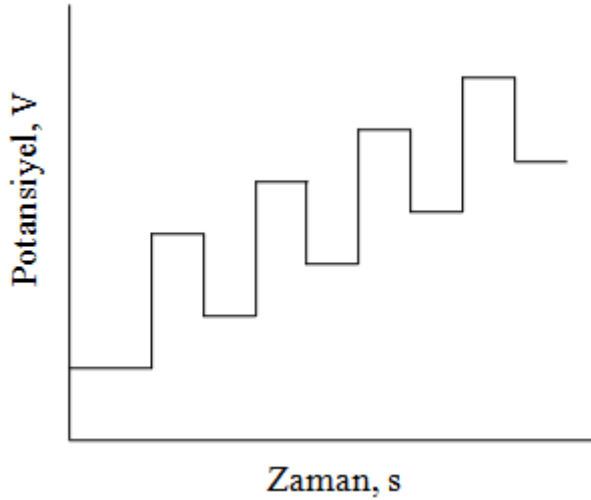
Burada,  $\sigma = \exp[(nF/RT)(\Delta E/2)]$ 'dir ve  $\Delta E$  puls genişliğidir.

DPV, en çok kullanılan elektroanalitik yöntemlerden biridir. Normal puls voltametriyle karşılaştırıldığında iki üstünlüğü vardır. Birincisi, her bir analitin analitik pikleri birbirinden kolayca ayrılabilmesi için tek bir voltamogramda pek çok analitin belirlenebilmesini sağlamaktadır. İkinci üstünlüğü ise, diferansiyel akımla çalışılması ve böylece voltametik bir pikin elde edilmesiyle analitik duyarlılığın  $5,0 \times 10^{-8}$  mol L<sup>-1</sup>'den  $1,0 \times 10^{-8}$  mol L<sup>-1</sup>'e gelişmesidir.

### 2.2.3 Kare dalga voltametri (KDV)

Kare dalga voltametri (KDV), diferansiyel puls voltametri yönteminden daha sık tercih edilen elektroanalitik yöntemlerdendir. Bu yöntemde çalışma elektroduna uygulanan potansiyel, geniş aralıklı bir diferansiyel teknik olmasını sağlayan simetrik kare dalgalar şeklindedir. Her bir kare dalga döngüsü boyunca, akım iki kez ölçülür. Birincisi, ileri yöndeki

pulsun sonunda ( $t_1$ ) ikincisi ise geri yöndeki pulsun sonundadır ( $t_2$ ). Şekil 2.3’de bu iki akım arasındaki fark, uygulanan potansiyelin bir fonksiyonu olarak grafiğe geçirildiğinde KD voltamogramı elde edilir.



Şekil 2.3. Kare dalga voltametri (KDV) uyarma sinyalleri.

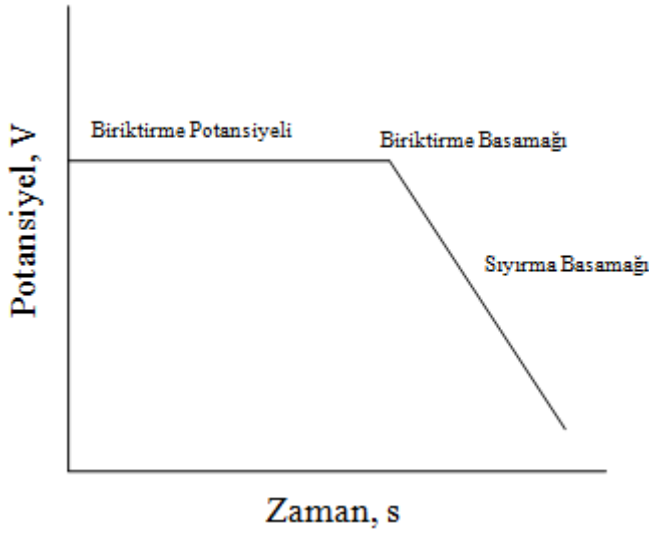
KDV’nin en büyük üstünlüğü oldukça hızlı bir teknik olmasıdır. Etkin tarama hızı, kare dalganın frekansı ( $f$ ) ve basamak yüksekliği ( $DE_s$ ) değiştirilerek belirlenir. Böylece, birkaç saniye içinde voltamogramlar kaydedilebilmektedir. DPV yöntemi ile karşılaştırıldığında KDV’nin analiz süresinin oldukça kısa olduğu görülmektedir (Wang2000).

KDV yönteminin ikinci büyük üstünlüğü de, KD yoluyla toplam akıma kapasitif katkıların minimuma indirilmiş olmasıdır. Böylece, tarama hızı çarpıcı bir şekilde artırılabilir, 1 V/s’lik tarama hızına kolaylıkla ulaşılabilir.

KDV’de net akım ( $DI$ ) hem ileri hem de geri puls akımlarından daha büyüktür. Bu nedenle, voltametik pik genellikle oldukça kolay okunmaktadır. Bu da, yöntemin doğruluğunu arttırmakta ve DPV’den daha yüksek duyarlılığın elde edilmesini sağlamaktadır (Monk 2001). Böylece,  $1,0 \times 10^{-8}$  mol  $L^{-1}$  e yakın çok düşük tayin sınırlarına inilebilmektedir. KDV ve DPV yöntemleri karşılaştırılırsa, kare dalga akımlarının benzer diferansiyel puls cevaplarından, tersinir ve tersinmez sistemler için sırasıyla 4 ve 3,3 kat daha yüksek olduğu söylenebilir (Borman 1982).

## 2.2.4 Sıyırma yöntemleri

Sıyırma yöntemleri ilk basamağı ortak ve karakteristik olan çok sayıda elektrokimyasal yöntemi içerir (Wang 1985). Bütün bu işlemlerde, analit genellikle karıştırılan bir çözeltide önce bir mikroelektrot üzerine biriktirilir. Hassas bir şekilde ölçülen bir süre sonunda, elektroliz ve karıştırma durdurulur. Birikmiş analit, mikroelektrot yüzeyinden çözülür veya sıyırılır ve voltametrik yöntemlerden biri ile tayin edilir. Bu sıyırma işleminden dolayı bunlara sıyırma yöntemleri adı verilir.



Şekil 2.4. Sıyırma yöntemlerinde zaman ile potansiyelin değişimi

Anodik sıyırma yöntemlerinde, mikroelektrot biriktirme basamağı sırasında bir katot olarak; analitin ilk haline tekrar yükseltildiği sıyırma basamağında ise, anot olarak davranır. Katodik sıyırma yönteminde, mikroelektrot biriktirme sırasında bir anot, sıyırma sırasında ise bir katot gibi davranır.

Biriktirme basamağında, analit elektrokimyasal olarak bir ön deriştirilme işlemine uğrar. Yani mikroelektrot yüzeyindeki analit derişimi, yığın çözeltideki analit derişimden çok daha büyüktür. Zenginleştirme basamağının bir sonucu olarak, sıyırma yöntemleri bütün voltametrik işlemlerden en düşük gözlenebilme sınırlarını veren yöntemlerdir (Skoog ve ark. 1998).

### 2.2.5 Adsorptif sıyırma yöntemleri

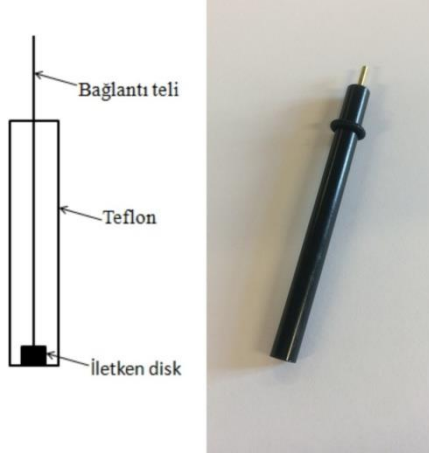
Adsorptif sıyırma yöntemleri, anodik ve katodik sıyırma yöntemlerine oldukça benzemektedir. Burada çalışma elektrodu analitin karıştırılan çözeltisine birkaç dakika süre ile daldırılır. Sonra elektrot yüzeyinde analitin birikmesi elektrolitik olarak değil, fiziksel adsorpsiyon ile meydana gelir. Yeterince analit biriktirildikten sonra, karıştırma kesilir ve biriktirilmiş madde herhangi bir voltametrik ölçümle tayin edilir.

Adsorpsiyon sıyırma voltametri yöntemleri çok düşük derişimlerdeki çeşitli inorganik kationların, klinik ve farmasötik önemi olan pek çok organik molekülün tayininde sıklıkla kullanılmaktadır. Yöntemin gözlenebilme sınırı  $10^{-10} - 10^{-11}$  mol L<sup>-1</sup> derişim aralığına kadar düşmektedir. (Skoog ve ark. 1998).

### 2.3 Çalışma Elektrotları

Voltametrik ölçümler üçlü elektrot sistemlerinde gerçekleştirilir. Bu sistemlerdeyer alan, zamanla potansiyeli doğrusal olarak değişenve polarizasyonu arttırmak içinboyutları mikrometre düzeyinde tutulan elektrotlar mikroelektrot veya çalışma elektrodu olarak adlandırılırlar.

Voltametrde kullanılan mikroelektrotlar çeşitli şekil ve büyüklükte dirler. Bunlar genellikle Teflon veya Kel-F gibi içine bir bağlantı teli yerleştirilmiş olan inert bir malzemedden yapılmış bir çubuğa preslenerek tutturulmuş, küçük düz iletken disklerdir (Şekil 2.5). Bu iletkenler, platin veya altın gibi bir inert metal; prolitik grafit veya camsı karbon; kalay veya indiyum oksit gibi bir yarı-iletken; veya bir cıva filmi ile kaplanmış bir metal olabilir (Skoog ve ark. 1998).



**Şekil 2.5.** Karbon pasta elektrot

Aşağıda bu tez çalışmasında elektrokimyasal ölçümlerde çalışma elektrotu olarak kullanılan KPE'lar hakkında kısaca bilgi verilmiştir.

Karbon geniş bir anodik potansiyel çalışma aralığına, düşük elektriksel dirence, düşük artırıma ve tekrarlanabilir yüzey yapısına sahip olması gibi özellikleri nedeniyle ideal bir elektrot malzemesidir. Karbon elektrotlarla sulu ortamda yapılan voltametrik ölçümler -1,8 V ile +1,8 V aralığında geniş çalışma potansiyel değerlerine imkan tanımaktadır. Elektrokimyasal uygulamalarda karbon lif (fiber), camsi karbon, karbon pasta ve karbon film gibi değişik karbon şekilleri kullanılabilir.

KPE'larda elektrot malzemesi olarak kullanılan toz haline getirilmiş grafitin değişik türleri vardır. KPE, belirli oranda grafit ve mineral yağların (nujol, parafin yağı, silikon yağı, organofosfatlar gibi) homojen bir şekilde karıştırılarak pasta haline getirilmesi ve elektrot gövdesi olarak kullanılan bir tüp içine sıkıştırılarak doldurulması ile hazırlanır. KPE'lar oldukça geniş bir potansiyel aralığına sahiptir. Yapımları ve yenilenmeleri zaman alıcı olmayıp, zemin akımları oldukça düşüktür. Pastanın bileşimi elektrodun reaktivitesini oldukça fazla etkiler. Pasta yapımında kullanılan yağ miktarı fazla olursa elektron transfer hızı azalır (**Wang 2000**). Bu nedenle bileşimde kullanılan grafit ve yağ oranı optimize edilmelidir.

Nanoteknolojiye olan ilginin günden güne artmasıyla nanoteknoloji kullanılarak geliştirilen analiz yöntemleri ve üretilen farklı yapıdaki nanopartiküller gün geçtikçe değer kazanmaktadır. Çapları nanoboyutta olan bu nanopartiküller asidik ve bazik ortamlara karşı



oldukça dayanıklı olmaları nedeni ile geniş bir pH aralığında çalışılabilmeye olanak sağlamaktadır.

Elektrot yüzeyinin modifiye edilmesinde kullanılan nanopartiküller çeşitli özelliklerine göre karbon bazlı, metal bazlı ve yarı iletken bazlı olmak üzere üç gruba ayrılır. Günümüzde en çok kullanılan nanopartiküller karbon bazlı nanopartiküllerdir (**Kaya 2014**).

Literatürde sade KPE çeşitli nanopartiküllerle farklı oranlarda karıştırılarak yüksek duyarlılığa sahip modifiye KPE'lar ile yapılan çok sayıda çalışma bulunmaktadır (**Sathisha ve ark. 2014, Amani-Beni ve Nezamzadeh-Ejhih 2018, Tajyani ve Babaei 2018**).

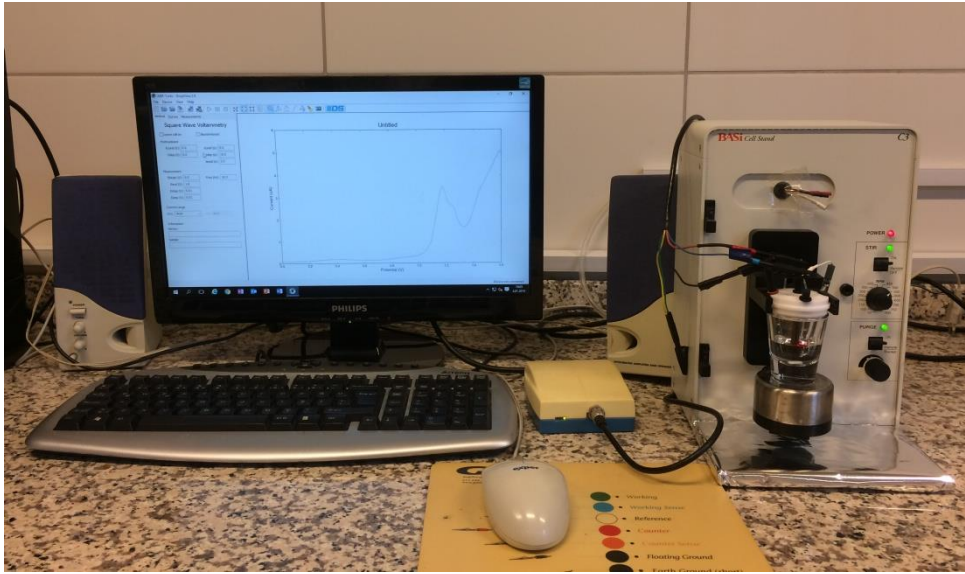
Bu tez çalışmasında hazırlanan KPE (Şekil 2.5) yüzeyleri alüminyum oksit nanopartikülleri ile modifiye edilmiştir.

### 3. MATERYAL VE YÖNTEM

#### 3.1 Cihazlar ve Malzemeler

##### 3.1.1 Elektrokimyasal analiz cihazı

ARP etken maddesinin elektrokimyasal davranışlarının incelenerek insan serumunda ve tablette tayin edilmesi için yeni bir elektrokimyasal yöntemin geliştirildiği çalışmalar Dropsens  $\mu$  statt 400 (İspanya) marka elektrokimyasal çalışma sistemi kullanılarak yapıldı. Bu elektrokimyasal sisteme BAS C3 elektrot hücre standı bağlanarak tüm deneyler bu hücrelerde gerçekleştirildi (Şekil 3.1). Uygulanan teknikleri otomatik olarak gerçekleştirmek ve bilgisayar kontrollü olan bu elektrokimyasal ölçme sisteminden elde edilen verileri değerlendirmek için ana üniteye bağlı bilgisayar sistemindeki Dropsens yazılımından yararlanıldı.



**Şekil 3.1.** Kullanılan üçlü elektrot sistemi ve dropsens marka elektrokimyasal ölçme cihazı.

Şekil 3.1’de verilen elektrokimyasal sistemde, deneye başlamadan önce hazırlanan çözeltilerden gaz geçirilmesi ve çözeltilerin karıştırılması otomatik olarak yapılabilmektedir. Uygun görülen deney parametreleri sisteme girilip onaylandıktan sonra deney tamamlandığında deney verileri, grafik olarak elde edilebilmekte ve grafikler, daha önce elde edilen grafiklerle üst üste çakıştırılarak karşılaştırılabilmektedir. Ayrıca, kullanılan yazılımlar,

gerektiğinde deney verilerinin kopyalanarak başka bilgisayarlara aktarılıp Microsoft Excel, PowerPoint, Paint gibi programlardan yararlanma olanağı sağlamaktadır.

### **3.1.2 Kullanılan hücre ve elektrotlar**

Voltametrik ölçüm deneylerinde Şekil 3.1 verilen üç elektrotlu sistem kullanıldı. Deneylerde, çalışma elektrodu olarak 15 mg iç hacimli KPE, karşıt elektrot olarak Pt telden (BAS MW-1034) referans elektrot olarak Ag/AgCl referans elektrodu (BAS MF-2052) kullanıldı. Çalışmada kullanılan Ag/AgCl referans elektrotu kullanılmadığı zaman 3,0 mol L<sup>-1</sup> KCl çözeltisinde saklandı.

### **3.1.3 Kullanılan diğer cihaz ve malzemeler**

Sulu ortam çalışmalarında ortamın pH'sını ölçmek için HANNA Instruments HI 2211 marka pH metre kullanıldı. Her ölçümden önce pH 4,0 pH 7,0 ve pH 10,0 VWR marka tampon çözeltileri kullanılarak pH metre 25 °C de kalibre edildi.

Çözeltilerin hazırlanması ve karıştırılması için WİSD Laboratory Instrument MHS-20 D Wise Stir manyetik karıştırıcı kullanıldı.

Ortamdaki oksijeni uzaklaştırmak amacıyla HABAŞ marka yüksek saflıktaki (%99,99) azot gazı içeren tüp kullanıldı.

Sulu çözeltiler PURELAB Option Q DV 25 marka saf su cihazından alınan bi distile su ile hazırlandı. Tartımlar OHAUS Pioneer marka 0,1 mg duyarlılıkta tartım yapan hassas terazi ile yapıldı. Sulu çözeltilerin ilavesinde ve ölçümlere hazırlanması için 0,5-10 µL 100-1000 µL hacim ölçümleri için ISOLAB CAPP, 10-100 µL hacim ölçümleri için AXYGEN marka mikro pipetler kullanıldı.

### **3.1.4 Kullanılan kimyasal malzemeler**

Kullanılan kimyasal maddeler temin edildikleri firma, saflık dereceleri belirtilerek, Çizelge 3.1'de alfabetik sırayla verildi.

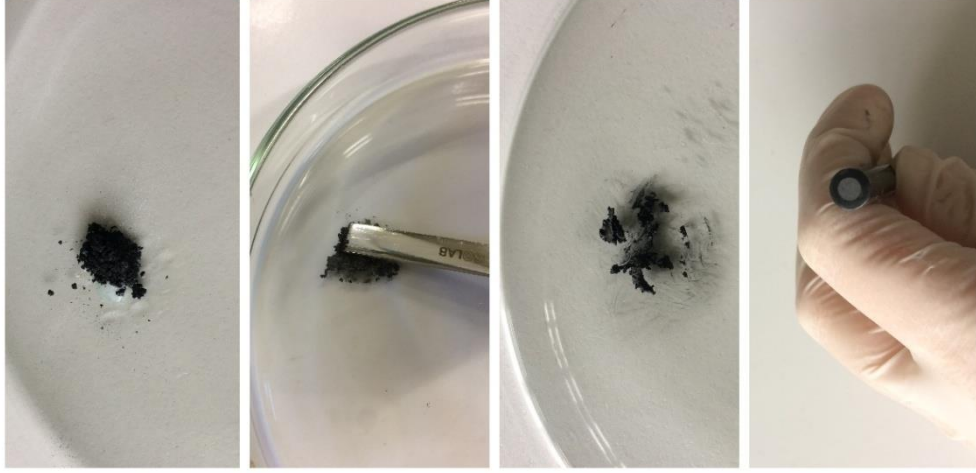
**Çizelge 3.1.** Çalışmada kullanılan kimyasal maddelerin temin edildiği firma ve saflık dereceleri.

Kullanılan kimyasal maddeler	Temin edildiği firma	Saflık derecesi %
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> nanopartikül (4nm×2800nm)	Sigma Aldrich	99,8
Aripiprazol	Sigma Aldrich	≥98,0
Asetik asit	Sigma Aldrich	99,8
Askorbik asit	Sigma Aldrich	≥99,0
Azot gazı	Yüksel Ltd. Şti	99,9
Borik asit	Sigma Aldrich	99,5
Etanol	Sigma Aldrich	99,9
Fosforik asit	Sigma Aldrich	85,0
Grafit tozu	Sigma Aldrich	99,99
Lityum karbonat	Sigma Aldrich	≥99,0
Prafin yağı	Sigma Aldrich	
Sodyum hidroksit	Sigma Aldrich	≥98,0
Ürik asit	Sigma Aldrich	≥99,0
Glikoz	Sigma Aldrich	≥99,5

### 3.2 Karbon Pasta Elektrotların Hazırlanması

Çalışmada çalışma elektrodu olarak KPE ve Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nanopartikülleri ile modifiye edilmiş karbon pasta elektrot (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> NP-KPE) kullanıldı. Sade KPE, 15,00 mg grafit tozu ve 10,00 µL parafin yağının homojen karışım elde edilinceye kadar ezilerek 15 mg iç hacimli KPE gövdesine sıkı bir şekilde doldurulmasıyla oluşturuldu. Daha sonra düz bir kağıt üzerinde elektrot yüzeyi pürüzsüz hale getirilerek KPE'ler hazırlandı.

Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> NP-KPE ise 3,5 mg Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nanopartikülleri ve 11,5 mg grafit tozu üzerine 10,00 µL parafin yağı eklenerek yukarıda anlatıldığı şekilde hazırlandı ve 15 mg iç hacimli KPE gövdesine doldurularak yüzeyi pürüzsüz hale getirildi.



**Şekil 3.2.** Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> NP-KPE hazırlama aşamaları

### 3.3 Çözeltilerin Hazırlanması

#### 3.3.1 Aripiprazolün çözünürlüğünün belirlenmesi

ARP etken maddesinin çözünürlüğü literatürden araştırıldı (**Tessler ve Goldberg 2006, Merli ve ark. 2013, Yan ve ark. 2015, Kurbanoglu ve ark. 2015, Ferreira ve ark. 2017**). Çözücü olarak etanol (Et-OH) seçildi.

#### 3.3.2 Britton Robinson tamponunun hazırlanması

Britton Robinso (BR) tamponu, asetik asit, borik asit ve fosforik asit çözeltilerinden her bir bileşenin analitik derişimi 0,04 mol L<sup>-1</sup> olacak şekilde gerekli miktarlarda alınıp hacim 1000 mL olacak şekilde suda çözülerek hazırlandı. Çözeltilerin pH'ları 0,20 mol L<sup>-1</sup> NaOH kullanılarak istenilen değere ayarlandı. BR tamponu hazırlandıktan sonra kullanılıncaya kadar +4°C'de saklandı (**Rege 2011**).

#### 3.3.3 Standart aripirazol çözeltilerinin hazırlanması

Aripiprazol (ARP): %98 saflıkta, krem rengi, kokusuz toz halindeki etken madde standart olarak kullanılmıştır. Stok ARP çözeltisinin hazırlanması amacıyla ARP etken maddesinden uygun miktarlarda tartıldı. Tartılan madde Et-OH ile belirli bir hacme tamamlanarak çözüldü ve 1,0036×10<sup>-3</sup>mol L<sup>-1</sup> stok çözelti elde edildi. Hazırlanan stok

çözeltiden uygun miktarlar alınarak hacmi Bölüm 3.3.2 de belirtildiği gibi hazırlanan BR tamponu ile seyreltildi.

### **3.3.4 Farmasötik örneklerin ve biyolojik sıvıların hazırlanması**

Farmasötik örnek olarak kullanılan Abilify tabletler Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. AŞ tarafından üretilmiştir ve her tablette 10 mg ARP bulunduğu belirtilmiştir. Tablet çözeltileri hazırlanırken 10 tabletin kütlesi hassas bir şekilde belirlendikten sonra ortalama tablet kütlesi hesaplandı. 10 adet tablet porselen havanda ezilerek homojen toz haline getirildi. Bir tabletin ortalama kütlesine eşdeğer miktarda toz örnek 100 mL'lik ölçülü bir balona alınarak kalibrasyon çizgisine kadar üzerine Et-OH ilave edildi. Ölçülü balon 1,0 saat boyunca ultrasonik banyoda tutuldu ve ARP'nin tamamen çözünmesi sağlandı. Daha sonra bu karışıma santrifüj işlemi yapıldı ve çökelek ile çözeltinin ayrılması sağlandı. Çözelti kısmı ölçülü bir balona aktarıldı ve hacmi Et-OH ile 100 ml'ye tamamlandı. Elde edilen bu çözelti ARP stok çözeltidir. Bu çözeltiden 50 µL alınarak BR tamponu ile 10,0 mL'ye tamamlandı ve bu çözeltiden elektrokimyasal hücreye değişik miktarlarda aktararak çalışma çözeltileri oluşturuldu.

ARP'nin geri kazanım çalışmalarında biyolojik sıvı olarak sadece serum kullanıldı. Serum çözeltilerinin hazırlanmasında, sağlıklı ve ARP kullanmayan insanlardan temin edilen serum örneklerinin üzerine belirli oranlarda (1:1) metanol ilave edilerek serum proteinleri çöktürüldü ve çöken proteinler santrifüj yardımıyla ayrıldı. Proteinleri çöktürülüp ayrılan serum örneğinden 10 µL alındı ve içerisinde 9990 µL tamponlanmış (pH 1,8) BR çözeltisi bulunan hücreye eklenerek serum çözeltisi hazırlandı. Bu çözeltilere farklı miktarda ARP stok çözeltisinden ilaveler yapılarak elektrokimyasal ölçümler yapıldı.

### **3.3.5 Girişim çözeltilerinin hazırlanması**

Serumda bulunan bazı türlerin hazırlanan modifiye KPE'un cevabına etkisinin araştırılması için girişim yapacağı düşünülen bu türlerin stok çözeltileri hazırlandı.

**Çizelge 3.2.**ARP kullanan yetişkinlerde kan plazmasında belirlenen değerler (Vengurlekar ve ark. 1998).

Doz (mg/gün)	5	10	15	20	30
ARP'nin kan plazmasındaki maksimum derişimi (ng/mL)	70-126	109-216	206-278	212-574	320-585

Çizelge 3.2' deki değerlerin ortalaması alınarak hesaplanan  $2,0 \times 10^{-8}$  mol L<sup>-1</sup>,  $5,4 \times 10^{-8}$  mol L<sup>-1</sup> ve  $1,0 \times 10^{-7}$  mol L<sup>-1</sup> derişimlerdeki ARP çözeltilerinin bulunduğu hücrelere hazırlanan girişim çözeltileri eklendi. Bu çözeltiler aşağıda verildiği şekilde hazırlandı:

Askorbik asit ve glikoz çözeltilerinin derişimleri  $1,0 \times 10^{-2}$  mol L<sup>-1</sup> olacak şekilde hesaplanarak katı maddelerinden tartıldı ve saf su ile çözümlenerek 10 ml'lik stok çözeltileri hazırlandı.

Ürik asit çözeltisi, derişimi  $1,0 \times 10^{-2}$  mol L<sup>-1</sup> olacak şekilde tartılan katısı %0,45 (k/h)'lik Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> çözeltisi ile çözümlenerek 10 ml'lik stok çözeltisi hazırlandı.

Girişim çalışmalarında verilen maddelerin fizyolojik derişimleri, stok çözeltilerinin hesaplanan derişimlerde eklemeler yapılarak içinde pH 1,8 BR tamponu bulunan elektrokimyasal hücreye ilave edilmesi ile elde edildi.

### 3.4 Deneylerin Yapılışı

#### 3.4.1 Dönüşümlü voltametri deneyleri

ARP'nin dönüşümlü voltametri (DV) deneyleri için Bölüm 3.1.1'de belirtilen elektrokimyasal hücre standı ve bölüm 3.1.2'de anlatıldığı gibi hazırlanan çalışma elektrodu, referans elektrot ve karşıt elektrot kullanılarak üçlü elektrot sistemi kullanıldı. Çalışma elektrodu olarak sade KPE ve Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> NP-KPE, referans elektrot olarak Ag / AgCl elektrot ve karşıt elektrot olarak platin tel kullanıldı. DV deneylerinde, destek elektrolit olarak seçilen pH 1,8' e ayarlanmış BR tamponundan belirli miktarda hücreye konuldu. Çözeltiden 3 dakika

azot gazı geçirilerek ortamdan oksijenin uzaklaşması sağlandıktan sonra farklı potansiyel aralıklarında dönüşümlü voltamogramları alındı ve sistemin potansiyel penceresi belirlendi.

ARP'nin voltamogramlarına tarama hızının etkisini incelemek amacıyla, deney çözeltilerinin, farklı tarama hızlarında ve her tarama hızı çalışmasından önce çözeltiden belirli bir süre azot gazı geçirilerek voltamogramları alındı.

### **3.4.2 Kare dalga voltametri deneyleri**

ARP'nin KDV ve KDAAdSV çalışmaları, Bölüm 3.3.3'de anlatıldığı gibi hazırlanan ARP çözeltilerinde gerçekleştirildi. Daha önceden belirlenen potansiyel aralığında, KDV yöntem parametreleri değiştirilerek voltamogramlar kaydedildi. Pik akımı ve pik şekli dikkate alınarak basamaklı adım yüksekliği 0,01 V, sinyal genliği 0,01 V ve sinyalin frekansı 10 Hz olarak yöntemin optimum parametreleri belirlendi. Pik akımının derişimle ilişkisini incelemek amacıyla, Bölüm 3.3.3' de belirtildiği gibi hazırlanan farklı derişimlerdeki ARP çözeltisi için elde edilen pik akımları derişime karşı grafiğe geçirilerek kalibrasyon eğrileri oluşturuldu.

### **3.4.3 Kare dalga anodik adsorptif sıyırma voltametri**

Çalışma çözeltisinin 10 ml'sine elektrokimyasal ölçümlerde kullanılan üçlü elektrot sistemi daldırıldıktan sonra, çözeltiden çözünmüş oksijenin giderilmesi için 3 dakika azot gazı geçirildi. İner gaz geçişi kesildikten sonra, biriktirme süresi 0-150 s, biriktirme potansiyeli 0,0-1,0 V aralığında değiştirilerek voltamogramlar kaydedildi. Pik akımının en yüksek, pik şeklinin en iyi olduğu süre ve potansiyel belirlendi.

### **3.4.4 Kalibrasyon eğrilerinin hazırlanması**

KDV ve KDAAdSV yöntemlerinde çeşitli derişimlerdeki bir seri ARP çözeltilerinin belirlenen optimum koşullarda voltamogramları alındı ve pik akımları belirlendi. Ölçülen pik akımları ARP derişimine karşı grafiğe geçirilip kalibrasyon grafikleri oluşturularak çizilen regresyon eğrisinden doğrusal çalışma aralığı, alt tayin ve gözlenebilme sınırları hesaplandı.



### 3.5 Validasyon Parametrelerinin Belirlenmesi

#### 3.5.1 Doğrusal çalışma aralığı

Bölüm 3.4.3'te belirtildiği şekilde elde edilen kalibrasyon grafiklerinin regresyon katsayısının  $R^2=0,98$  ve daha büyük olduğu derişim aralığı doğrusal çalışma aralığı olarak belirlendi.

#### 3.5.2 Doğruluk

Tablet ve serum numunelerinde eklenen madde miktarları ( $\mu$ ) ile voltametik yöntemler kullanılarak bulunan ortalama miktarlardan ( $\times$ ) yararlanarak % geri kazanım değerleri Eşitlik 3.1 kullanılarak hazırlandı.

$$\%GK = \frac{\times}{\mu} \times 100 \quad (3.1)$$

#### 3.5.3 Tekrarlanabilirlik

Pik akımı ve pik potansiyeli tekrarlanabilirliklerinin belirlenmesi için aynı çözelti kullanılarak aynı gün içerisinde ve aynı şekilde hazırlanmış farklı çözeltiler kullanılarak farklı günler içerisinde optimum şartlarda voltamogramlar kaydedildi, belirtilen parametreler için bağıl standart sapma değerleri en az üç ölçüm için hesaplandı.

#### 3.5.4 Duyarlılık

Bölüm 3.4.4' te belirtildiği şekilde hazırlanan kalibrasyon grafiklerinin eğimi (birim derişim başına sinyal) yöntemin duyarlılığı olarak değerlendirildi.

#### 3.5.5 Gözlenebilme sınırı (LOD)

Bölüm 3.4.4'te belirtildiği şekilde hazırlanan kalibrasyon grafikleri en küçük kareler yöntemiyle değerlendirildi ve Eşitlik 3.2 ve Eşitlik 3.3 kullanılarak gözlenebilme sınırı (LOD) ve alt tayin sınırı (LOQ) hesaplandı.

$$LOD = \frac{3s_b}{m} \quad (3.2)$$

$$LOQ = \frac{10s_b}{m} \quad (3.3)$$

Burada  $S_b$ , kalibrasyon doğrusunda başlangıç ordinatının standart sapması,  $m$  ise kalibrasyon doğrusunun eğimidir.

### 3.5.6 Aktarılan elektron sayısı ( $n$ ) ile yük aktarım katsayısının ( $\beta$ ) çarpımının bulunması

Aktarılan elektron sayısı  $n$  ve yükseltgenme reaksiyonu için anodik yük aktarım katsayısı  $\beta$ 'nin çarpımı, farklı tarama hızlarında alınan dönüşümlü voltametri deneylerinden elde edilen verilerden yararlanarak oluşturulan tarama hızının logaritmasına karşı pik potansiyel eğrilerinin eğimi kullanılarak Eşitlik 3.4'ten hesaplandı (Aşangil ve ark. 2012, Taşdemir 2011).

$$E_p = k + \frac{RT}{(n\beta)F} \ln v \quad (3.4)$$

Eşitlik 3.4'te  $E_p$ , pik potansiyelini(V),  $T$  mutlak sıcaklığı ( $K$ ),  $R$ , ideal gaz sabitini ( $J/molK$ );  $n$ , aktarılan elektron sayısını (mol elektron / mol molekül);  $\beta$ , anodik yük aktarım katsayısını,  $F$  faraday sabitini ( $K / mol elektron$ ),  $v$  tarama hızını ( $Vs^{-1}$ ) ifade etmektedir.

### 3.5.7 Difüzyon katsayısının ( $D$ ) hesaplanması

Difüzyon katsayısı, adsorpsiyon kontrollü mekanizmalar için dönüşümlü voltametri deneylerinden elde edilen tarama hızı ile değişen pik akımı değerleri kullanılarak Eşitlik 3.5'ten hesaplandı (Garrido 1986).

$$i_p = 1,06 \times 10^6 n^2 ACvD^{1/2}t_p^{1/2} \quad (3.5)$$

Yukarıda verilen eşitlikte yer alan  $i_p$ , ARP'ye ait dönüşümlü voltametri deneylerinden elde edilen pik akımı;  $n$ , maddenin elektrot yüzeyinde aktarılan elektron sayısı;  $A$ ,  $Al_2O_3$  NP-KPE yüzey alanı ( $cm^2$ );  $C$ , ARP derişimi ( $mol/cm^3$ );  $v$ , tarama hızı;  $D$ , difüzyon

katsayısı( $\text{cm}^2/\text{s}$ );  $t_p$ , ise potansiyel taraması başlangıcından madde piki oluşumuna kadar geçen süredir(s).

### 3.5.8 Standart heterojen hız sabitinin ( $k_s$ ) hesaplanması

Elektrot reaksiyonlarının heterojen hız sabitlerinin hesaplanması için maddelerin Bölüm 3.3.3'de belirtilen çözeltileri kullanılarak ARP'nin farklı tarama hızlarında dönüşümlü voltamogramları alındı. BR tamponunda ARP madesinin tersinir olmayan yükseltgenme reaksiyonunun heterojen hız sabiti değerinin hesaplanmasında Klingler-Kochi'ye ait eşitlikten (Eşitlik 3.6) yararlanıldı (**Klingler ve Kochi 1981**). Aşağıda verilen eşitlik için gerekli olan anodik pik potansiyellerinden pik genişliği ( $E_p^a - E_{p/2}^a$ ) değeri ARP'nin farklı tarama hızlarında alınan dönüşümlü voltamogramlarından, elde edildi.

$$k_s = 2,18 \left( \frac{D\beta nFv}{RT} \right)^{1/2} \quad \beta = 1,857 \frac{RT}{nF(E_p^a - E_{p/2}^a)} \quad (3.6)$$

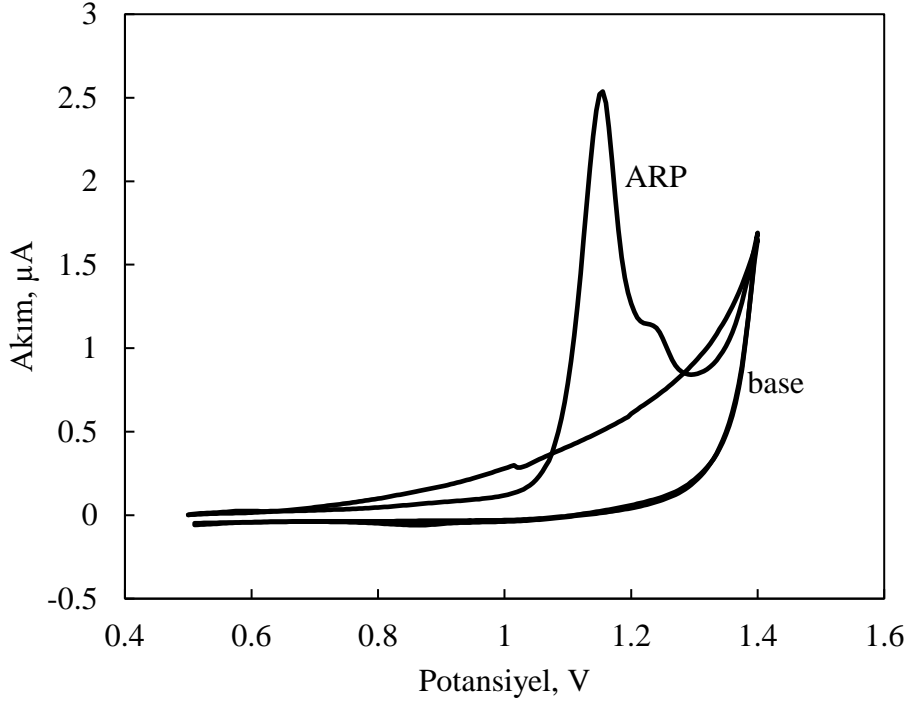
## 4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve SONUÇ

### 4.1 Aripiprazolün Elektrokimyasal Davranışının İncelenmesi

#### 4.1.1 Dönüşümlü voltametri çalışmaları

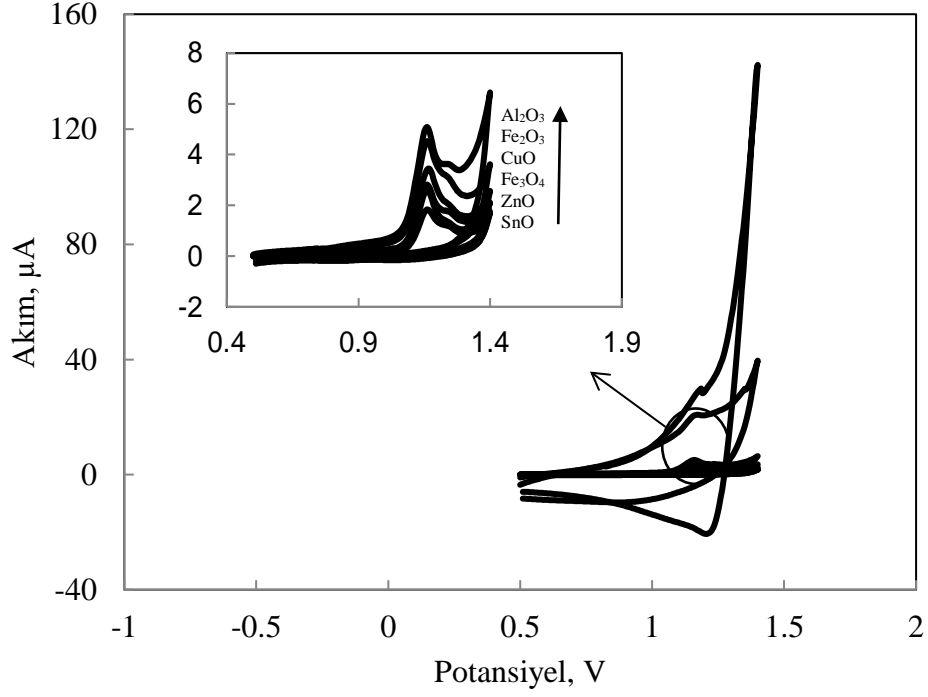
Bu çalışmanın birinci bölümünde ARP'nin, sade KPE ve çeşitli nanopartiküller ile modifiye edilmiş KPE yüzeyindeki elektrokimyasal davranışı incelenerek olası yükseltgenme mekanizması önerildi. Daha sonra ARP'nin biyolojik örneklerde ve tablette tayinine yönelik KDAAdSV yöntemi geliştirildi.

Bu amaçla ARP'nin elektrokimyasal yükseltgenme davranışı incelenmeden önce BR ortamı için potansiyel penceresi belirlendi. Bu amaçla, hem pH 1,8'de hazırlanan BR çözeltisinin hem de BR ortamında  $2,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$  olarak hazırlanan ARP çözeltisinin sade KPE yüzeyinde dönüşümlü voltamogramları alındı (Şekil 4.1). Şekil 4.1 incelendiğinde 0,5 ile 1,4 V aralığında BR'den oluşan çözücü sistemine ait herhangi bir indirgenme yükseltgenme pikine rastlanmazken  $2,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$  ARP çözeltisine ait voltamogramda yaklaşık 1,2 V potansiyelde bir yükseltgenme pikine rastlandı. Bu nedenle, çalışmaya uygun potansiyel penceresinin 0,5-1,4 V olarak seçilmesine karar verildi.



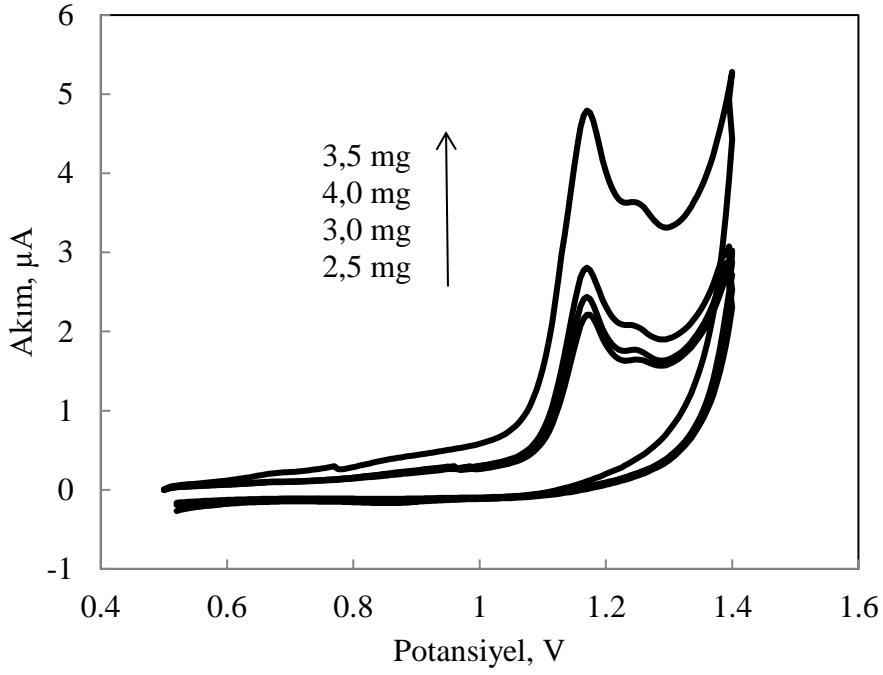
**Şekil 4.1.**  $2,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$  ARP çözeltisine ait dönüşümlü voltamogram (pH:1,8 tarama hızı  $0,1 \text{ Vs}^{-1}$ ).

ARP'nin çalışma potansiyel aralığı belirlendikten sonra voltametrik yöntemle tayini için en uygun nanopartikül belirlenmeye çalışıldı. Bu amaçla, çeşitli nanopartiküller kullanılarak modifiye edilmiş KPE ile DV deneyleri yapıldı. Şekil 4.2'de de görüldüğü gibi  $2,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$  sabit derişiminde ARP'nin, BR tamponunda  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ,  $\text{SnO}$ ,  $\text{CuO}$ ,  $\text{CdO}$ ,  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  ve  $\text{NiO}$  nanopartikülleri ile modifiye edilmiş KPE'larda 0,50V ile +1,40 V potansiyel aralığında dönüşümlü voltamogramları kaydedildi.  $\text{CdO}$  ve  $\text{NiO}$  nanopartikülleri ile modifiye edilmiş KP elektrotlarda herhangi bir indirgenme-yükseltgenme pikine rastlanmadı. Böylece ARP'nin bu nanopartiküllerle modifiye edilmiş KPE yüzeyinde elektroaktif olmadığı sonucuna varıldı. Diğer nanopartiküllerle modifiye edilmiş KP elektrot yüzeyinde yaklaşık 1,2 V'da ARP'ye ait tekli yükseltgenme pikine rastlandı.  $2,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$  ARP'nin  $\text{Al}_2\text{O}_3$  NP-KPE yüzeyinde gözlenen pik akımının diğer nanopartiküller ile modifiye edilmiş KPE'larda elde edilen pik akımına göre daha yüksek olduğu görüldü ve çalışmalara  $\text{Al}_2\text{O}_3$  NP-KPE yüzeyinde devam edildi.



**Şekil 4.2.**  $2,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$  ARP'ye ait farklı nanopartiküllerle modifiye edilmiş KPE'ta alınan dönüşümlü voltamogramlar.

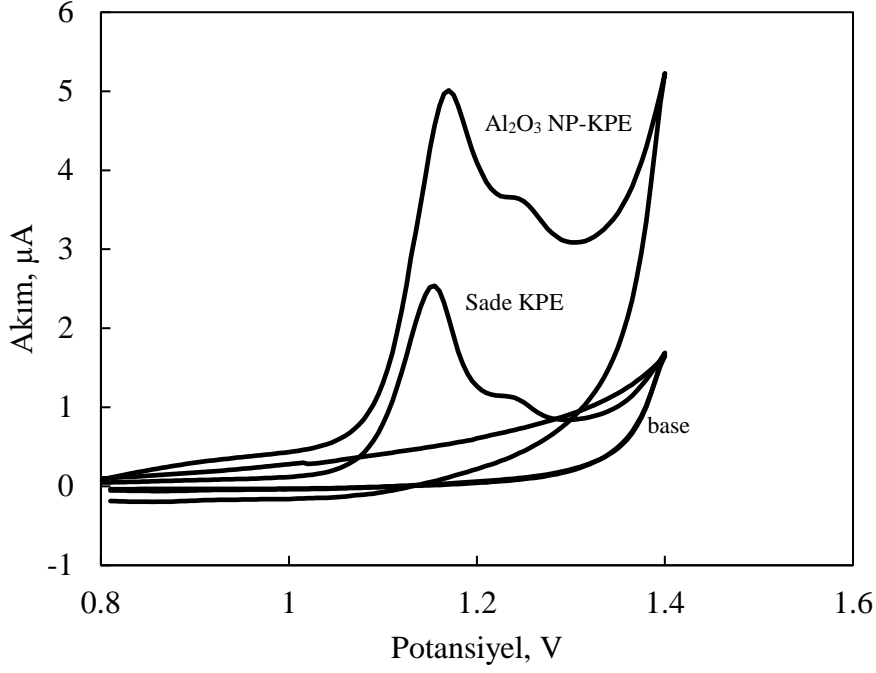
Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> NP-KPE hazırlamak için kullanılan Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nanopartiküllerinin, KP karışımındaki miktarını optimize etmek için 2,5 - 4,0 mg Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nanopartikülü içeren KPE'lar hazırlanarak  $2,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$  ARP çözeltisinin dönüşümlü voltamogramları kaydedildi (Şekil 4.3).



**Şekil 4.3.**  $2,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$  ARP'nin, farklı miktarlarda  $\text{Al}_2\text{O}_3$  içeren KPE yüzeyinde kaydedilen dönüşümlü voltamogramları.

Şekil 4.3 incelendiğinde en yüksek pik akımının 3,5 mg  $\text{Al}_2\text{O}_3$  içeren KPE'ta kaydedildiği görüldü.  $2,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$  ARP'nin 4,0 mg  $\text{Al}_2\text{O}_3$  nanopartikülleri içeren KPE kullanılarak kaydedilen dönüşümlü voltamogramında pik akımının azaldığı görüldü. Bu da  $\text{Al}_2\text{O}_3$  nanopartiküllerinin KPE yüzeyini bloke ederek ARP'nin elektrot yüzeyine ulaşmasını engellediğini düşündürdü. Çalışmalara 3,5 mg  $\text{Al}_2\text{O}_3$  içeren KPE yüzeyinde devam edildi.

ARP'nin elektrokimyasal davranışını incelemek için belirlenen potansiyel aralığında sade KPE ve  $\text{Al}_2\text{O}_3$  NP-KPE yüzeyinde dönüşümlü voltamogramları alındı (Şekil 4.4).

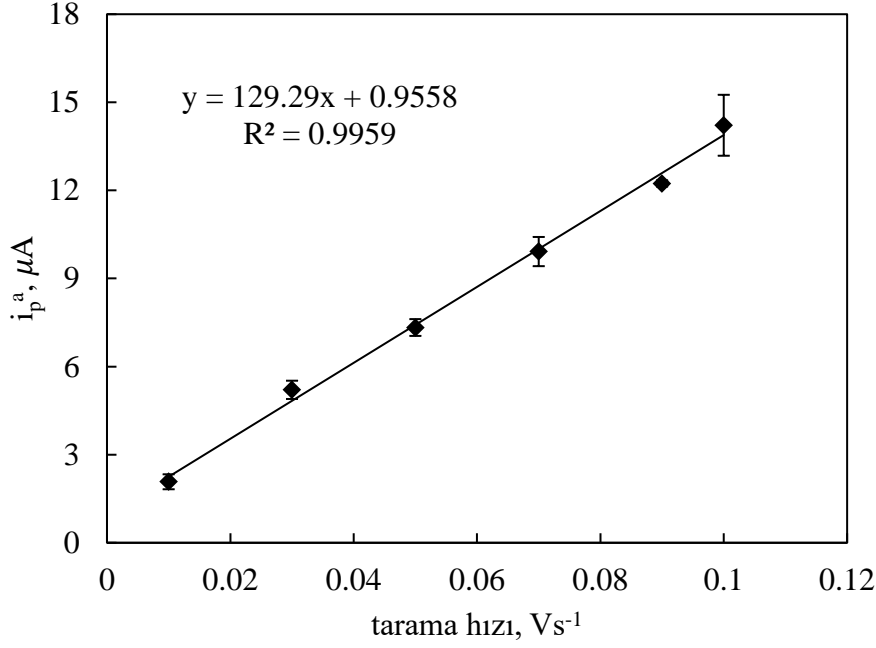


**Şekil 4.4.**  $2,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$  ARP'nin, farklı elektrotlarda dönüşümlü voltamogramları.

Şekil 4.4 incelendiğinde  $\text{Al}_2\text{O}_3$  NP-KPE yüzeyinde kaydedilen dönüşümlü voltamogramda elde edilen pik akımının sade KPE yüzeyinde kaydedilen dönüşümlü voltamogramda elde edilen pik akımına göre 2,5 kat daha yüksek olduğu görüldü. Belirlenen potansiyel aralığında alınan voltamogramlarda indirgenme pikinin gözlenmemesi elektrot yüzeyinde gerçekleşen yükseltgenme reaksiyonunun tersinir olmadığını düşündürdü.

ARP'nin  $\text{Al}_2\text{O}_3$  NP-KPE yüzeyinde gerçekleşen yükseltgenme reaksiyonunun tersinir olup olmadığının belirlenebilmesi için farklı tarama hızlarında yapılan dönüşümlü voltametri deneylerinden yararlanıldı.  $2,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$  ARP'nin,  $\text{Al}_2\text{O}_3$  NP-KPE'ta, pH 1,8'de 0,01-0,1  $\text{Vs}^{-1}$  arasındaki farklı tarama hızlarında alınan dönüşümlü voltamogramlarında, tarama hızı arttıkça pik akımlarının arttığı ve pik potansiyellerinin daha anodik potansiyellere kaydığı gözlemlendi. Anodik pik potansiyellerinin yüksek tarama hızlarında değişmesi kriteri de sistemin tersinir olmadığını bir göstergesi olarak kabul edilir (**Nicholson ve Shain 1964, Greef ve ark. 1990, Bard ve Faulkner 2001**).





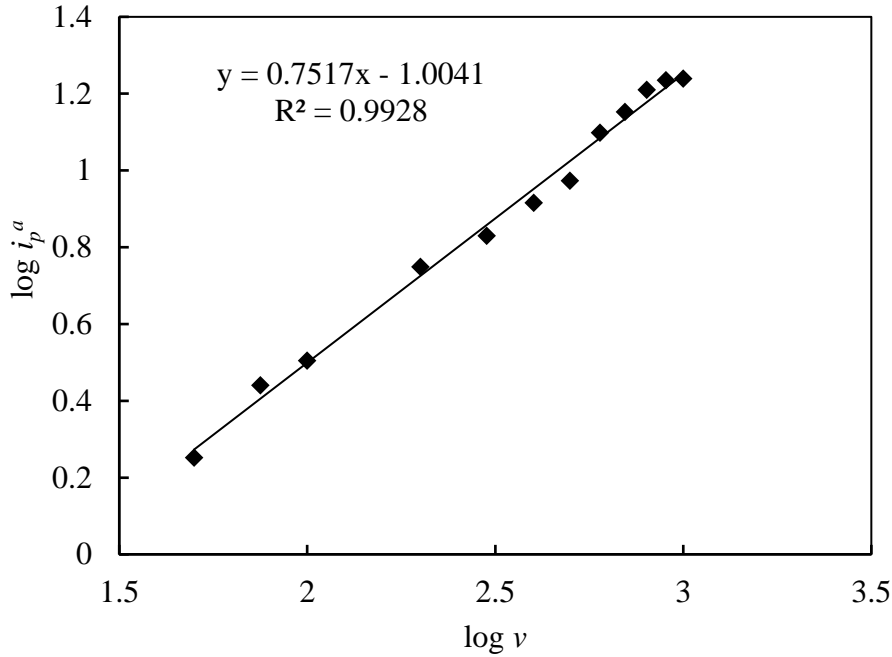
**Şekil 4.5.**  $2,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$  ARP'nin, farklı tarama hızlarında alınan dönüşümlü voltamogramlarından elde edilen  $i_p^a - v$  grafiği.

Buna göre, ARP'nin  $\text{Al}_2\text{O}_3$  NP-KPE yüzeyindeki yükseltgenme reaksiyonunun tersinir olmadığı sonucuna varıldı.

#### 4.1.2 ARP'nin adsorpsiyon özellikleri

Büyük moleküllü organik maddeler genellikle elektrot yüzeyine adsorbe olur. Bu moleküllerin elektrot yüzeyine adsorbe olması elektrot yüzeyinde gerçekleşen elektrokimyasal reaksiyonların mekanizmalarının aydınlatılması için oldukça önemlidir. Bu nedenle, maddelerin, elektrot yüzeyine adsorplanıp adsorplanmadığının belirlenmesi gerekir. Bu amaçla kullanılan en önemli elektrokimyasal yöntem DV'dir. ARP'nin  $\text{Al}_2\text{O}_3$  NP-KPE yüzeyine adsorpsiyonun olup olmadığı, farklı tarama hızlarında dönüşümlü voltamogramları alınarak pik akımlarının tarama hızıyla değişiminden yararlanılarak incelendi. Bu amaçla,  $\log i_p^a - \log v$  grafikleri çizildi. Difüzyon dikkate alınarak türetilen ve dönüşümlü voltamogramdaki pik akımını veren Randles-Sevcik eşitliğinden,  $\log i_p^a$  ve  $\log v$  arasında, eğimi 0,5 olan bir doğru elde edilir. Maddenin elektrot yüzeyinde adsorpsiyonu söz konusu ise, bu bağıntıdan ve dolayısıyla 0,5'den sapmalar meydana gelir ve genellikle bu durumda grafiklerin eğimi 0,5'den büyük olur (**Bard ve Faulkner 2001**). ARP ye ait  $\log v - \log i_p^a$  grafiği incelendiğinde

eğimi 0,7517 olan bir eğri elde edildi (Şekil 4.6). Elde edilen bu sonuç ARP'nin Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> NP-KPE yüzeyine adsorbe olduğunu gösterdi.



Şekil 4.6. 2,0×10<sup>-4</sup>mol L<sup>-1</sup> ARP'nin, farklı tarama hızlarında alınan dönüşümlü voltamogramlarından elde edilen log ν -log i<sub>p</sub><sup>a</sup> grafiği.

#### 4.1.3 Maddelerin difüzyon katsayılarının (D) bulunması

ARP'nin pH 1,8 BR tamponunda Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> NP-KPE yüzeyinde adsorbe olduğu bölüm 4.1.2'de verildi. Buna göre ARP'nin difüzyon katsayısının hesaplanmasında Bölüm 3.5.7'de anlatıldığı gibi Garrido eşitliğinden yararlanıldı (Eşitlik 3.5). Elde edilen difüzyon katsayısı değeri Çizelge 4.1' de verildi.

#### 4.1.4 Standart heterojen hız sabitlerinin (k<sub>s</sub>) bulunması

Literatürde standart heterojen hız sabiti değerlerine bakılarak elektrot reaksiyonlarının tersinir, yarı-tersinir veya tersinmez olduğuna karar vermek mümkündür. Tersinir reaksiyonlar için standart heterojen hız sabitinin 0,23 v<sup>1/2</sup>cm/s'den büyük veya bu değere eşit, yarı-tersinir reaksiyonlar için 0,23 v<sup>1/2</sup> ≥ k<sub>s</sub> ≥ 0,004 v<sup>1/2</sup>cm/s aralığında bir değerde ve tersinmez reaksiyonlar için 0,004 v<sup>1/2</sup>'den küçük olduğu belirtilmektedir. (Lund 2001). Bu çalışmada, Eşitlik 3.6' da verilen Klingler-Kochi tekniğine göre hesaplanan k<sub>s</sub> değerleri, tarama hızının kareköküne karşı grafiğe geçirildi ve yüksek tarama hızlarında k<sub>s</sub>'in tarama hızından bağımsız

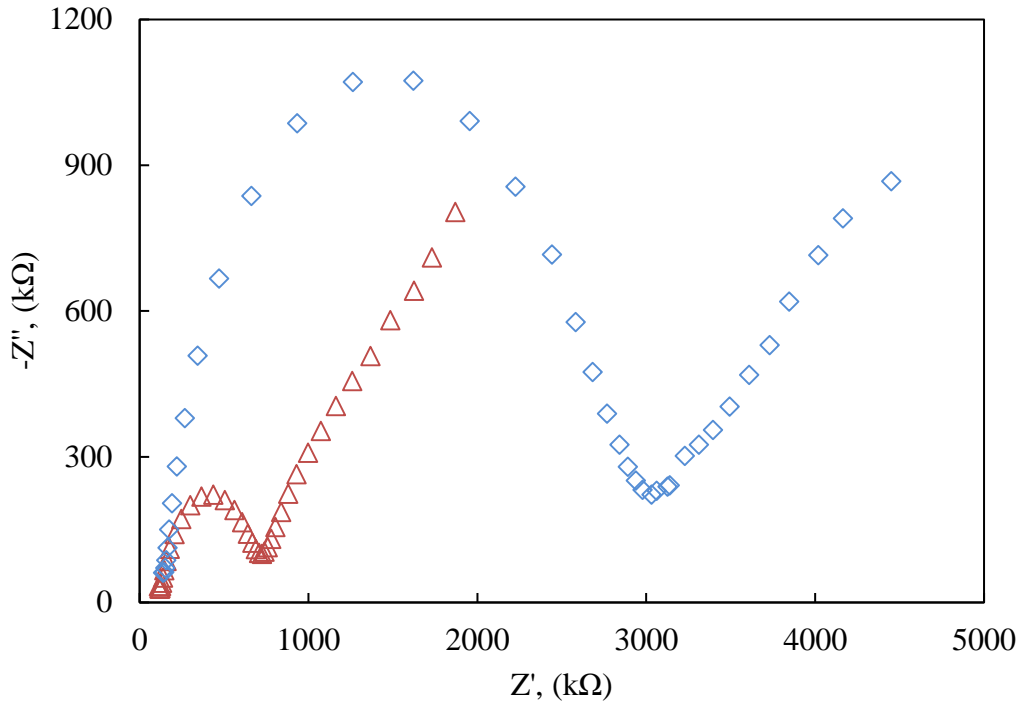
olan değerlerinin ortalaması alınarak standart heterojen hız sabiti hesaplandı (Çizelge 4.1). ARP'ye ait hesaplanan  $k_s$  değerinin,  $4,0 \times 10^{-3}$ 'den küçük olması ARP'nin  $Al_2O_3$  NP-KPE yüzeyindeki elektrokimyasal yükseltgenme reaksiyonunun tersinmezliğinin göstergesidir (Lund 2001).

**Çizelge 4.1.** pH 1,8 BR tamponunda  $Al_2O_3$  NP-KPE yüzeyinde ARP'nin difüzyon katsayısı ve heterojen hız sabiti değerleri.

Difüzyon katsayısı ( $D$ )	Standart heterojen hız sabiti ( $k_s$ )
$cm^2/s; D \pm ts/\sqrt{N}$	$cm/s; k_s \pm ts/\sqrt{N}$
$4,66 \times 10^{-7} \pm 0,29$	$1,09 \times 10^{-4} \pm 4,41 \times 10^{-5}$

#### 4.1.5 Empedans ölçümleri

Elektrokimyasal empedans spektroskopisi elektrotların modifikasyonu sırasında elektrot yüzeyindeki empedans değişimleri gösteren bir yöntemdir. Çalışmada bölüm 3.2' de anlatıldığı gibi hazırlanan sade KPE ve  $Al_2O_3$  NP-KPE elektrotlarının empedans ölçümleri alındı. Şekil 4.7  $Al_2O_3$  NP-KPE ve sade KPE' nin  $5,0 \text{ mmol L}^{-1} Fe(CN)_6^{3-/4-}$  içeren  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  KCl çözeltisindeki Nyquist eğrilerini göstermektedir. Nyquist eğrilerinde sanal empedans ( $Z''$ ) gerçek empedansa ( $Z'$ ) karşı grafiğe geçirilir. Empedans spektrumunun Nyquist eğrisi, bir doğrusal ve bir yarım halka şeklinde iki kısımdan oluşur. Yüksek frekanslardaki yarım halka elektron transferinin sınırlı olduğu duruma, düşük frekanslardaki doğrusal kısım da difüzyon prosesine karşılık gelir. Yarım dairenin çapı elektrot yüzeyindeki elektron transfer direncine eşittir. (Wang 2008). Şekil 4.7 incelendiğinde sade KPE ile iyi tanımlanmış bir yarım halka elde edildiği görüldü. Sade KPE' nin oluşturduğu halkanın çapının en büyük olması çözelti/elektrot arayüzeyinde direncin daha yüksek olduğu dolayısıyla elektron aktarımının en düşük olduğu şeklinde yorumlandı.  $Al_2O_3$  NP-KPE' de elde edilen halkaların çapları sade KPE ile karşılaştırıldığında çok daha düşük bulundu. Bu durumda  $Al_2O_3$  NP-KPE' nin çözelti/elektrot arayüzeyinde elektron aktarım direncini düşürdüğü düşünöldü. Sonuç olarak  $Al_2O_3$  NP-KPE çapının küçük olması elektron aktarımının hızlı olması ve çözelti/elektrot arayüzeyi direncinin daha düşük olduğunu gösterdi.



**Şekil 4.7** Sade KPE (◇) ve Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> NP-KPE (△) için Nyquist eğrileri (5,0 mmol L<sup>-1</sup> Fe(CN)<sub>6</sub><sup>3-/4-</sup> içeren 0,1 mol L<sup>-1</sup> KCl çözeltisinde)

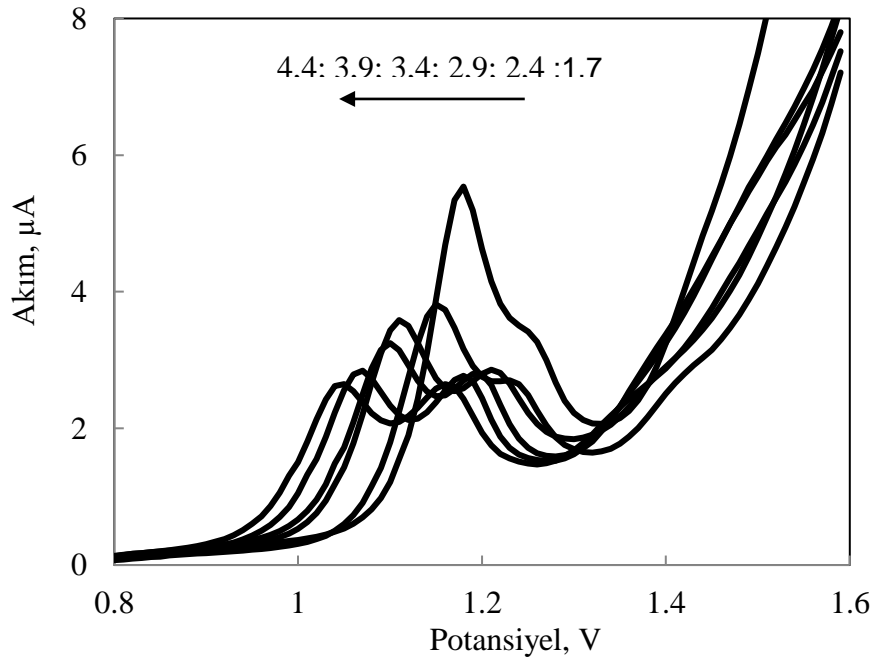
#### 4.1.6 Elektrot reaksiyonunda yer alan H<sup>+</sup> sayısının bulunması ve pH'nın pik akımına ve pik potansiyeline etkisi

Çalışmaların yapıldığı ortamda bulunan H<sup>+</sup> iyonları derişiminin bir ölçüsü olan pH değeri, elektrokimyasal sinyalin konumu ( $E_p$ ) ve şiddetini ( $i_p$ ) değiştirebilen en önemli parametrelerden birisidir. Bu nedenle H<sup>+</sup> iyonlarının ARP'nin elektrokimyasal reaksiyonuna olan etkisi incelendi (**Kaçar 2000**). ARP'nin pik akımı ve pik potansiyeline pH'ın etkisini incelemek amacıyla, KD voltamogramlarından yararlanıldı. (Şekil 4.8). BR tamponu ve 0,10 mol L<sup>-1</sup> NaOH kullanılarak farklı pH'larda hazırlanan 10 mL'lik  $2,0 \times 10^{-6}$  mol L<sup>-1</sup> çözeltilerde çalışıldı. Elde edilen pik akımları ve pik potansiyellerinin pH ile değişimi grafiğe geçirildi (Şekil 4.9-Şekil 4.10). pH arttıkça pik potansiyellerinin negatife kaydığı ve pik akımlarının giderek azaldığı görüldü. Bu yüzden optimum pH olarak en yüksek pik akımının görüldüğü pH 1,8 seçildi. Ayrıca, pik potansiyeli ve pik akımının pH ile değişmesi, elektrot reaksiyonunda hidrojen iyonunun (protonun) yer aldığını göstermektedir (**Malik 1982, Kameswara Rao ve ark. 1988, İsmail 1991, El-Hallag ve ark. 2000**). Bunun için, ARP'nin elektrokimyasal yükseltgenme reaksiyonuna eşlik eden proton sayısının elektrot

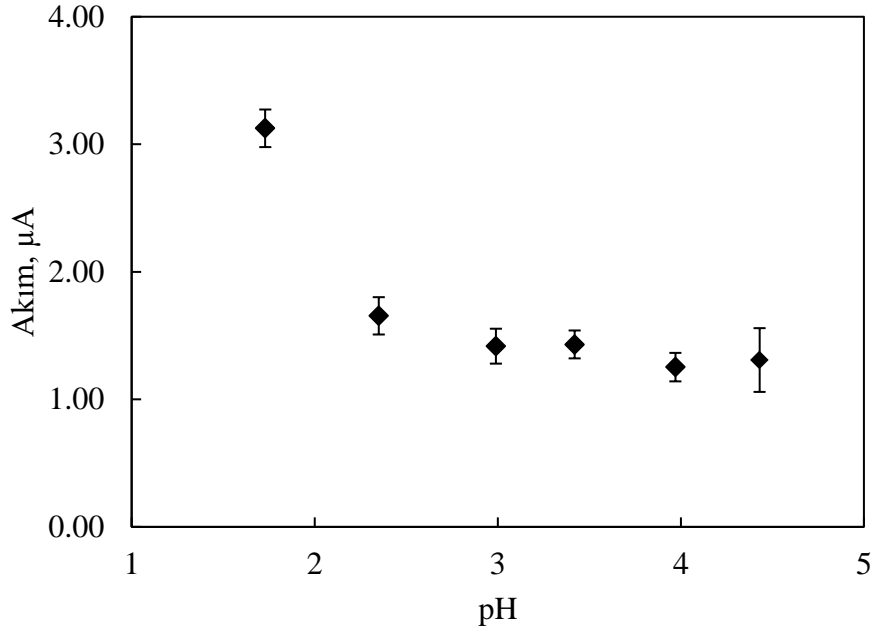
reaksiyonunda aktarılan elektron sayısına oranı Eşitlik 4.1'den hesaplandı (Wang ve ark. 2006). Bu amaçla pH değerlerinin pik potansiyeline karşı çizilen grafiğinden elde edilen doğrunun eğiminden yararlanıldı (Şekil 4.10).

$$E_p = E^0 + \frac{RT}{nF} \ln \frac{Q}{R} - \frac{\partial RT}{nF} \ln [H^+] \quad (4.1)$$

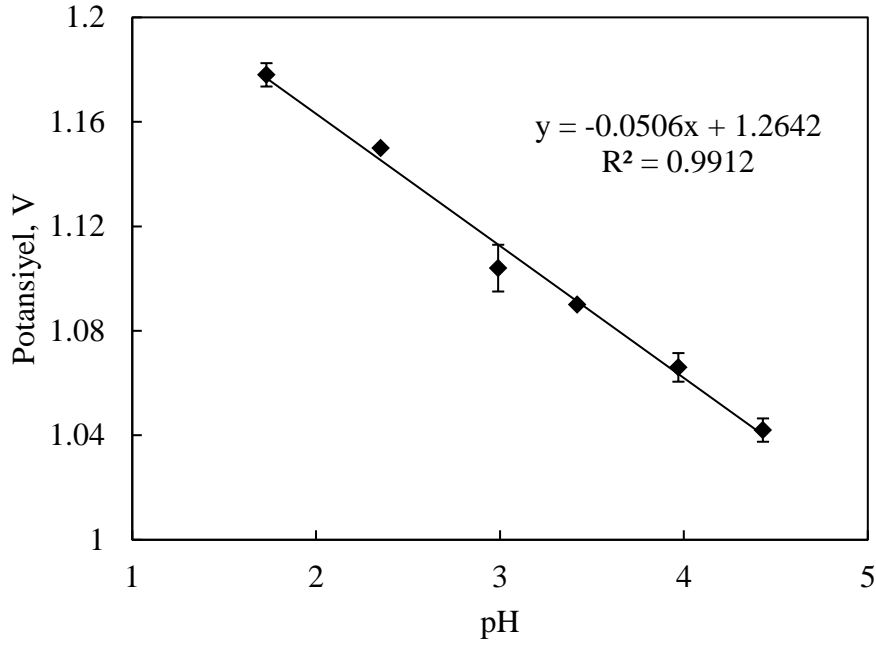
Bu eşitlikte  $\partial$  ile ifade edilen terim mekanizmaya eşlik eden proton sayısı,  $n$  ise elektrokimyasal değişimde transfer edilen elektron sayısıdır. Eşitlikte verilen diğer bilinen büyüklüklerin değerleri ile birlikte pik potansiyelinin ortamın pH değeri ile değişimi grafiğinden elde edilen eşitliğin ( $E_p = 0,05 pH + 1,264 R^2=0,99$ ) eğimi kullanıldığında proton sayısının elektron sayısına oranı 0,85 olarak bulundu. Buna göre elektrokimyasal basamakta transfer edilen proton ve elektron sayısının birbirine eşit olduğu sonucuna varıldı.



**Şekil 4.8.**  $2,0 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$  ARP'nin, BR ortamında  $\text{Al}_2\text{O}_3$  NP-KPE yüzeyinde KDV yöntemi ile elde edilen pik akımlarının pH ile değişimi.



**Şekil 4.9.**  $2,0 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$  ARP'nin, BR ortamında  $\text{Al}_2\text{O}_3$  NP-KPE'de KDV yöntemi ile elde edilen pik akımlarının pH ile değişimi.



**Şekil 4.10.**  $2,0 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$  ARP'nin, BR ortamında  $\text{Al}_2\text{O}_3$  NP-KPE'de KDV yöntemi ile elde edilen pik potansiyelinin pH ile değişimi.

ARP'nin elektrot tepkimesinde hız belirleyen basamakta aktarılan elektron sayısını belirlemek için bölüm 3.5.6'daki eşitlik 3.4' den yararlanıldı. (Wang ve ark. 2006, Öztürk ve ark. 2010, Taşdemir 2011).

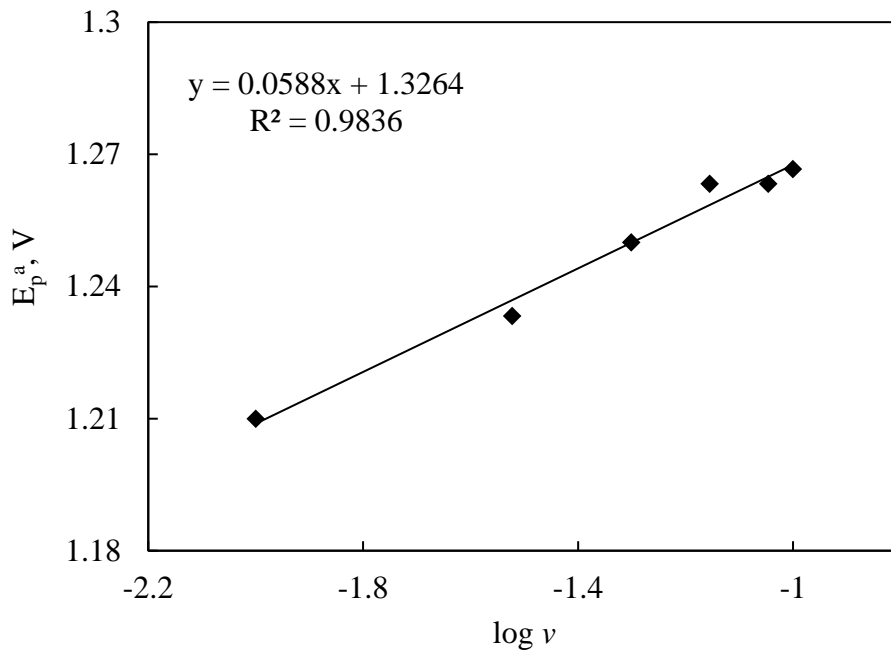
Bu eşitlikte: Pik potansiyeli,  $V$ ,  $R$ : ideal gaz sabiti,  $J/(\text{mol K})$ ,  $T$ : mutlak sıcaklık,  $K$ ,  $n$ : hız belirleyen basamakta aktarılan elektron sayısı, mol elektron/mol molekül,  $F$ : Faraday sabiti,  $C/\text{mol elektron}$ ,  $\beta$ : anodik yük aktarım katsayısı  $v$ : tarama hızı,  $\text{Vs}^{-1}$ ,  $k$ : sabit'i ifade etmektedir.

$$E_p = k + \frac{RT}{(n\beta)F} \ln v \quad (4.2)$$

$\text{Al}_2\text{O}_3$  NP-KPE' ta yapılan tarama hızı çalışmalarında, tarama hızının pik potansiyeline etkisini değerlendirmek için tarama hızının logaritmasına karşı, pik potansiyeli grafiğe geçirildi (Şekil 4.11) ve pik potansiyelinin tarama hızının logaritması ile  $E_p = 0,058 \ln v + 1,326$   $R^2 = 0,983$  eşitliğini sağlayacak şekilde değiştiği görüldü. Bu grafiklere ait eğim değeri Eşitlik 4.2' de yerine konulduğunda anodik yük aktarım katsayısı olan  $\beta$  ile elektrot tepkimesinin hız belirleyen basamağında aktarılan elektron sayısının ( $n$ ) çarpımı ( $n \times \beta$ ) değeri  $\text{Al}_2\text{O}_3$  NP-KPE

için 1.02 olarak hesaplandı. Yük aktarım katsayısının 0 ile 1 arasında değer alabileceği (Brett ve Brett 1994) ve birçok çalışma elektrotu için bu parametrenin 0,50 olduğu düşünüldüğünde ARP'nin yükseltgenme mekanizmasındaki hız belirleyen basamakta  $Al_2O_3$  NP-KPE yüzeyinde iki elektron aktarıldığı söylenebilir.

Tüm bu sonuçlara göre ARP'nin  $Al_2O_3$  NP-KPE yüzeyinde pH 1,8'de  $2e^-/2H^+$  ile yükselttiği sonucuna varıldı. Elde edilen sonuçlar literatürde Aşangil ve arkadaşları tarafından bulunan sonuçlarla uyumaktadır (Aşangil ve ark. 2012).



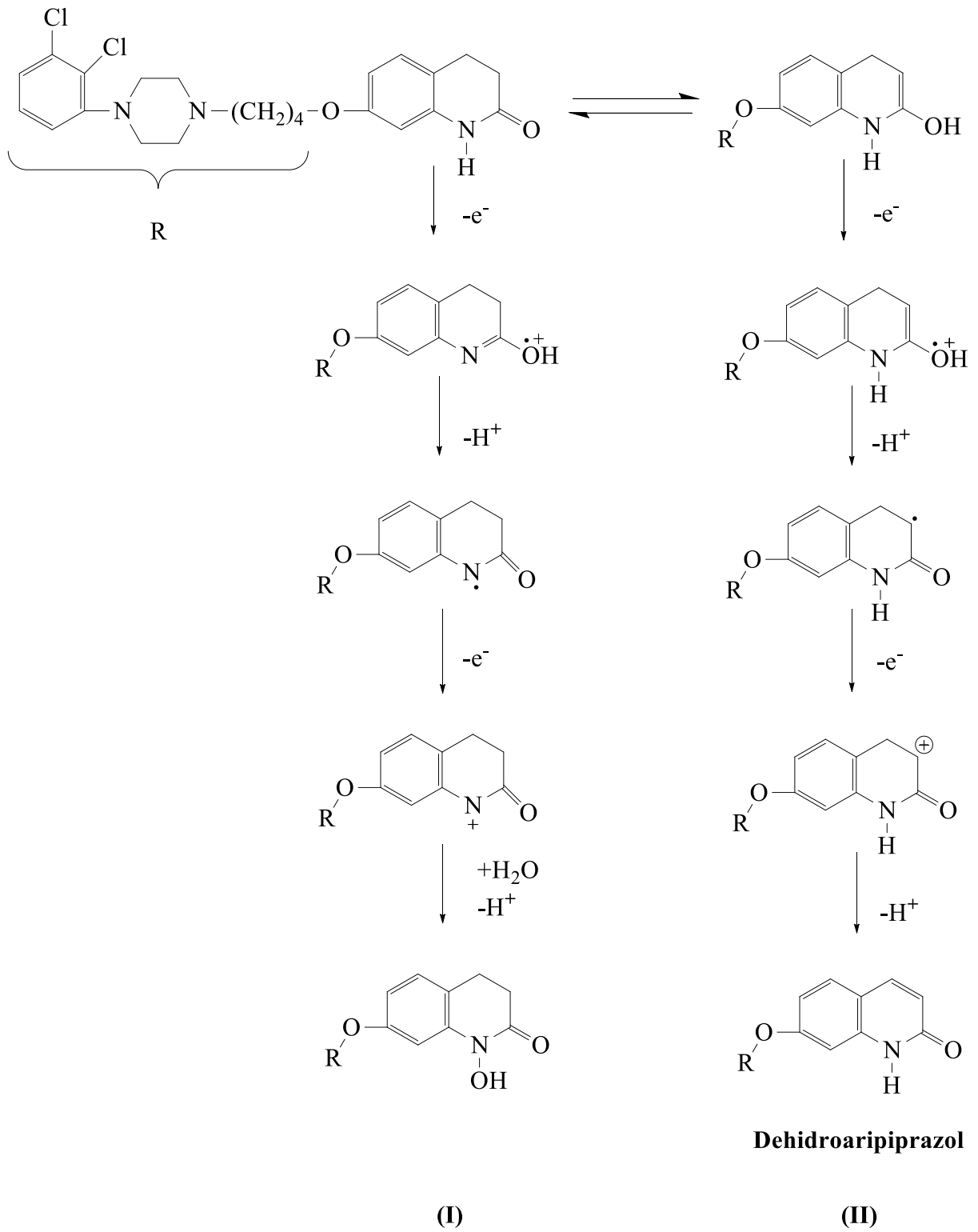
**Şekil 4.11.**  $2,0 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$  ARP'nin, BR ortamında  $Al_2O_3$  NP-KPE'de KDV yöntemi ile elde edilen  $\log v$ -  $E_p^a$  grafiği

Elde edilen tüm bu veriler ışığında,

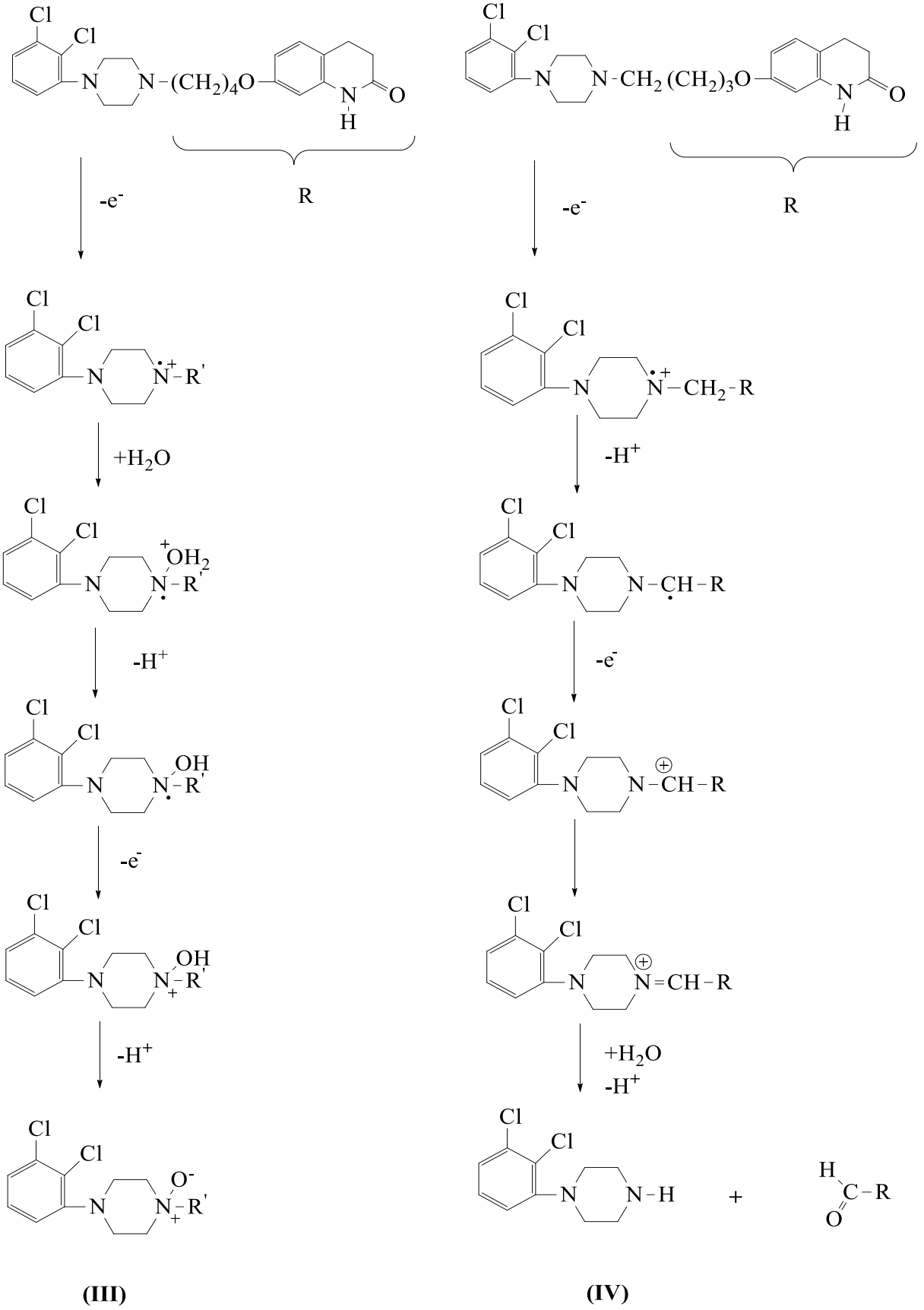
- Yükseltgenmesinin tersinmez olduğuna
- Yükseltgenme reaksiyonunda protonunda yer aldığına,
- Yükseltgenme reaksiyonunda hız belirleyici basamakta aktarılan elektron sayısının 2 olduğuna,
- Yükseltgenme tepkimesinin çözelti elektrot arayüzeyinde adsorpsiyon kontrollü olarak gerçekleştiğine karar verildi.



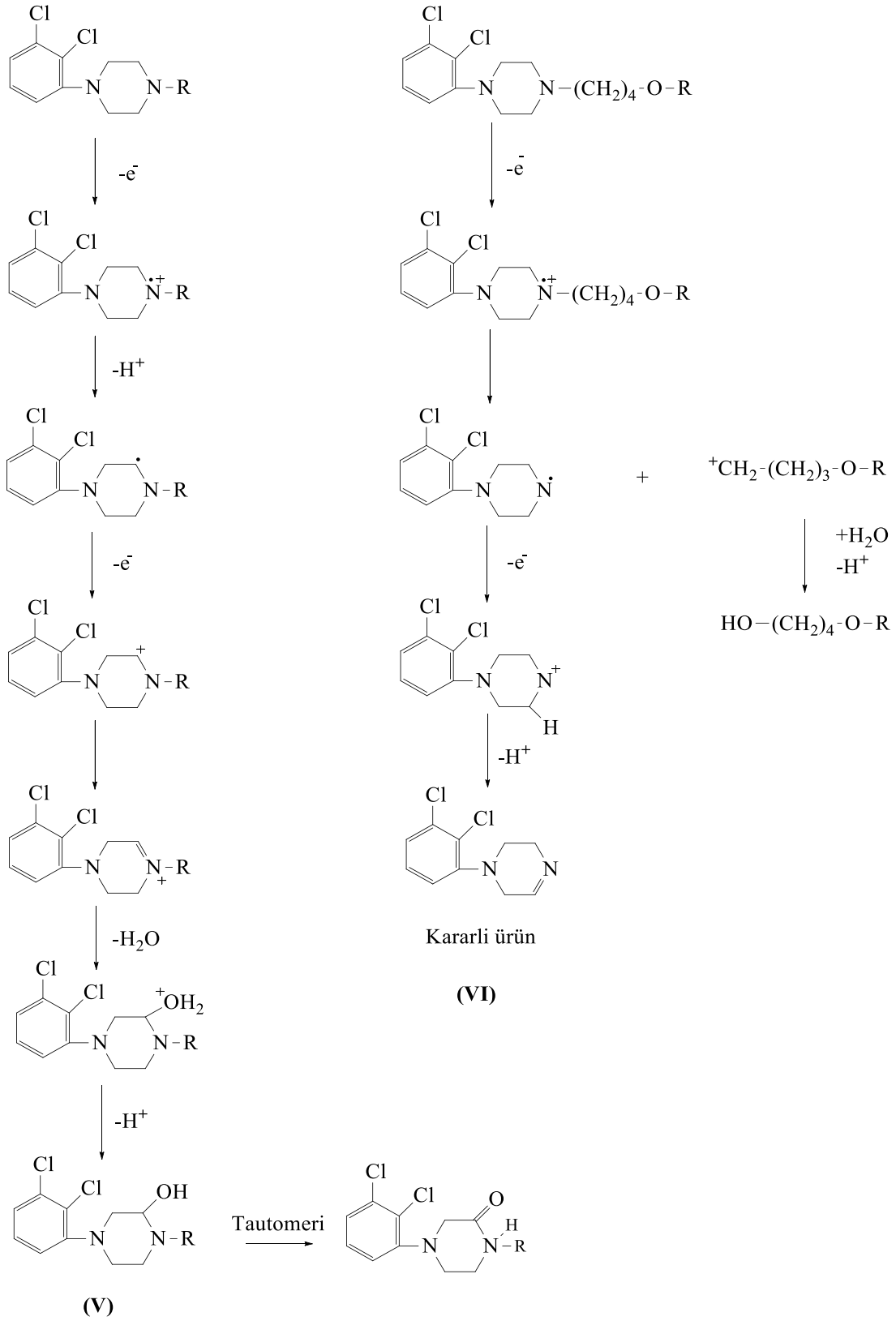
Elde edilen bu sonuçlara göre Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> NP-KPE yüzeyinde ARP'nin 2e<sup>-</sup>/2H<sup>+</sup> aktarımı ile tersinmez gerçekleştiği düşünülen yükseltgenme reaksiyon mekanizmasında amin grubundaki proton yapıdan ayrılırken deprotosyona uğrayan yapının elektron aktararak aktifleşmiş kompleks oluşturduğu sonra hızlı bir şekilde 2 proton 2 elektron aktarımı ile yükseltgenmenin tamamlandığı sonucuna varıldı. Olası yükseltgenme mekanizması Şekil 4.12' de verildi (Aşangil 2014).



**Şekil 4.12.** ARP moleküllerinin Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> NP-KPE yüzeyinde gerçekleşen elektroyükseltgenme reaksiyonu için önerilen mekanizmalar



**Şekil 4.12.** ARP moleküllerinin Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> NP-KPE yüzeyinde gerçekleşen elektroyükseltgenme reaksiyonu için önerilen mekanizmalar (devam)



**Şekil 4.12.** ARP moleküllerinin  $\text{Al}_2\text{O}_3$  NP-KPE yüzeyinde gerçekleşen elektroyükseltgenme reaksiyonu için önerilen mekanizmalar

## 4.2 ARP'nin Sıyırma Voltametrisi ile Tayini için Yöntem Geliştirme

Bölüm 4.1'de Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> NP-KPE yüzeyinde elektrokimyasal davranışı incelenen ARP'nin en keskin yükseltgenme pikini pH 1,8 de verdiği ve elektrot reaksiyon mekanizmasında adsorpsiyonun daha etkili olduğu belirlendi (Şekil 4.6, Şekil 4.8). Elde edilen bu sonuçlardan yola çıkarak ARP'nin farmasötik örneklerde ve serum örneklerinde nicel tayini için DPAAAdSV ve KDAAdSV yöntemlerinin geliştirilmesinin uygun olabileceği düşünüldü. Bu amaçla yapılan ön denemelerde KDAAdSV yöntemi ile ARP'ye ait daha düzgün ve daha keskin pikler elde edildiği görüldü. Bu yüzden çalışmalara KDAAdSV yöntemi ile devam edildi. ARP için elde edilen sonuçlar aşağıda verildi.

### 4.2.1 Cihaz parametrelerinin optimizasyonu

Voltametik yöntemlerde, elektroaktif maddeye ait piklerin oluşmasında ve keskinleşmesinde, kullanılan yazılım ve cihazın sinyal parametreleri önemlidir. Bu sebeple öncelikle ARP'nin serumda ve farmasötik örneklerde tayinine yönelik geliştirilen KDAAdSV yöntemi ile yapılan çalışmalarda cihaz parametreleri optimize edildi. ARP'ye ait yükseltgenme pik akımı ve pik şekli dikkate alınarak yapılan çalışmalarda optimum cihaz parametreleri belirlendi ve sonuçlar Çizelge 4.2'de verildi.

**Çizelge 4.2.**Sıyırma voltametrisi yöntemi için optimum cihaz parametreleri.

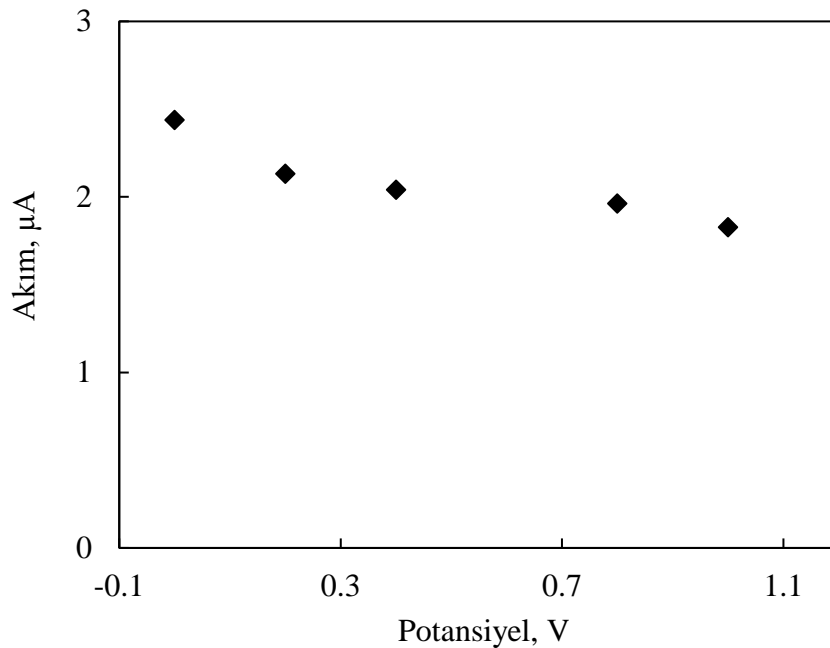
Parametre	KDAAdSV
Başlangıç Potansiyeli, V	0,0
Bitiş Potansiyeli, V	1,6
Genlik Frekans, mVs <sup>-1</sup>	10
Basamak potansiyeli, V	0,01
Örnekleme Genişliği, V	0,01
Durulma süresi, s	3

## 4.2.2 Yöntem parametrelerinin optimizasyonu

ARP'nin KDAAdSV yöntemi ile tayinine yönelik çalışmalarda optimum cihaz parametreleri belirlendikten sonra Bölüm 4.1'de belirlenen optimum pH değerinde yöntem optimizasyonu yapıldı.

### 4.2.2.1 Biriktirme potansiyelinin belirlenmesi

ARP'nin pik akımına biriktirme potansiyelinin ( $E_{bir}$ ) etkisi, KDAAdSV yöntemi ile incelendi. Biriktirme potansiyeli 0,0 V-1,0 V aralığında değiştirilerek pik akımı değişimi pik potansiyeline karşı grafiğe geçirildi (Şekil 4.13). Belirlenen potansiyel aralığında pik akımının, azaldığı görüldü. KDAAdSV yöntemi için 0,0 V optimum biriktirme potansiyeli olarak belirlendi.

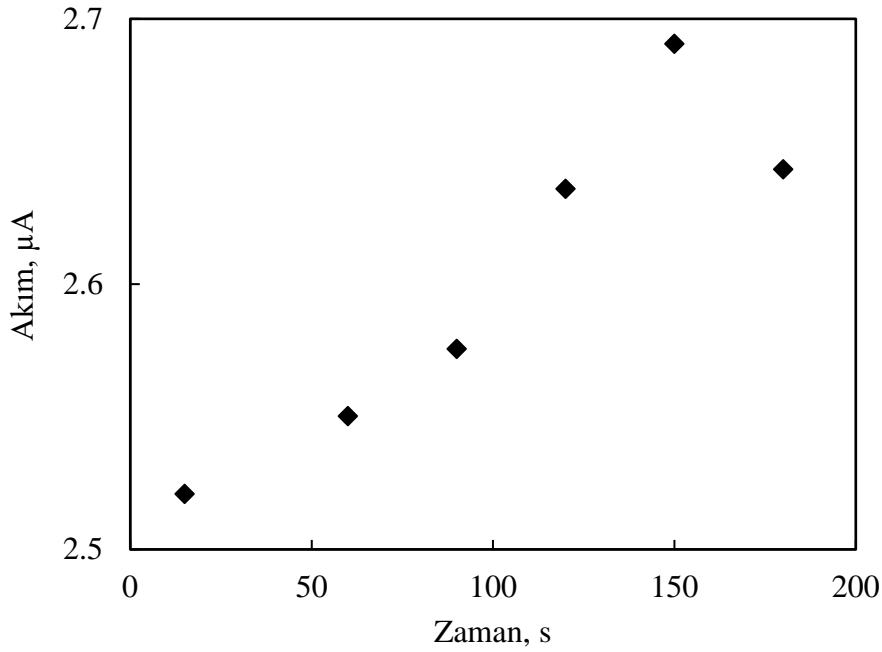


Şekil 4.13.  $2,0 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$  ARP'nin,  $\text{Al}_2\text{O}_3$  NP-KPE ile elde edilen pik akımlarının biriktirme potansiyeli ile değişimi (pH 1,8).

### 4.2.2.2 Biriktirme süresinin belirlenmesi

Biriktirme potansiyeli 0,00 V olarak belirlendikten sonra, bu potansiyelde  $2,0 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$  ARP içeren hücrede biriktirme süresi 15-180 s arasında değiştirilerek pik akımının zamanla değişimi grafiğe geçirildi (Şekil 4.14). Pik akımları 15 s-150 s aralığında artarken,

150 s'den sonra pik akımlarının azaldığı görüldü. Optimum biriktirme süresi en yüksek pik akımının gözlemlendiği 150 s olarak seçildi.



**Şekil 4.14.**  $2,0 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$  ARP'nin,  $\text{Al}_2\text{O}_3$  NP-KPE ile elde edilen pik akımlarının biriktirme süresi ile değişimi (pH 1,8).

Elde edilen sonuçlara göre, ARP'nin KDAAdSV yöntemi ile tayini için belirlenen parametreler Çizelge 4.3'de verildi.

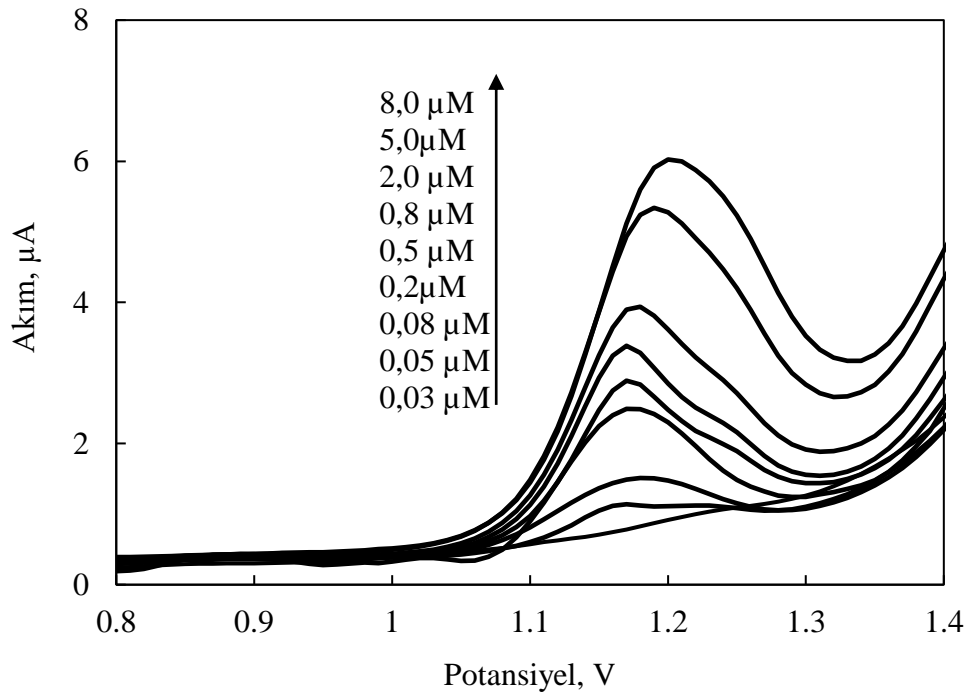
**Çizelge 4.3.** KDAAdSV yöntemi için optimum yöntem parametreleri.

Destek elektrolitin türü	BR tamponu
Destek elektrolitin derişimi, $\text{mol L}^{-1}$	0,04
pH	1,8
Biriktirme potansiyeli, V	0,0
Biriktirme süresi, s	150

### 4.3 KDAAdSV Yönteminin Analitik Uygulamaları

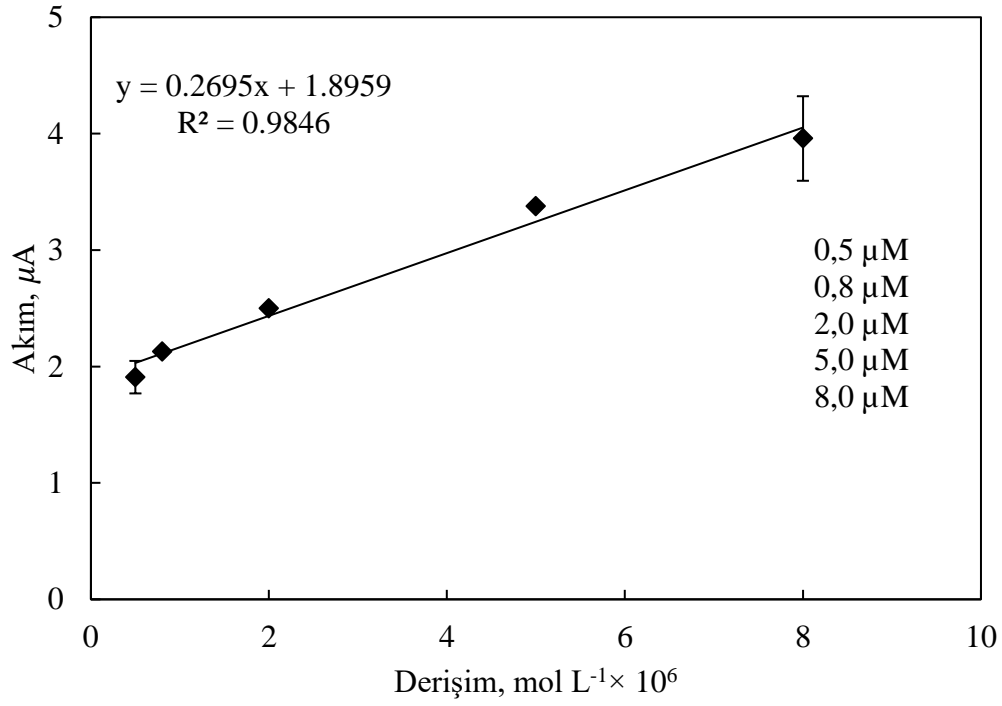
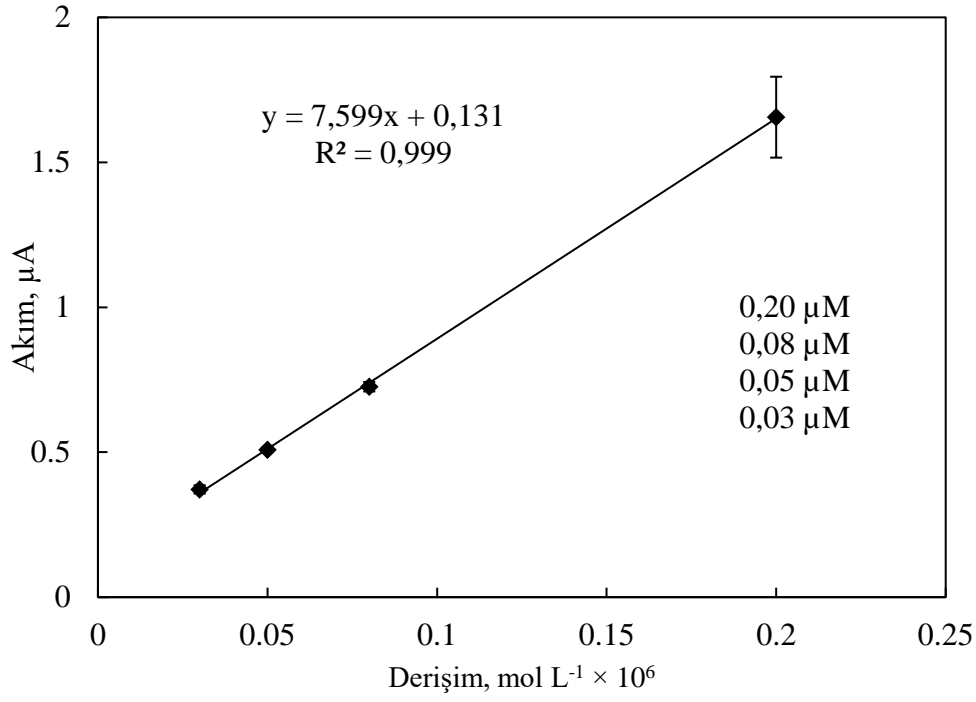
#### 4.3.1 Derişim çalışması

Geliştirilen KDAAdSV yöntemi için optimum cihaz parametreleri (Çizelge 4.2) ve optimum yöntem parametreleri (Çizelge 4.3) kullanılarak derişim çalışmaları yapıldı. Yapılan derişim çalışmaları sonucunda doğrusal çalışma aralığı ve yöntemle ait bazı kalibrasyon parametreleri hesaplandı. Derişim çalışmalarında, içerisinde pH 1,80'e ayarlanmış, bilinen hacimde BR tampon çözeltisi bulunan elektrokimyasal hücreye, bölüm 3.3.3'de belirtildiği gibi hazırlanan ARP'nin stok çözeltisinden bilinen miktarlarda ilaveler yapıldı. Her bir ilaveden sonra hücredeki hacim değişimleri de dikkate alınarak ARP'nin derişimleri hesaplandı ve KDAAdSV yöntemi ile alınan voltamogramlar her bir derişim için ayrı ayrı kaydedildi (Şekil 4.15). Derişime karşı elde edilen voltamogramlardan okunan akım değerleri grafiğe geçilerek iki ayrı kalibrasyon eğrisi oluşturuldu ve istatistiksel değerlendirilmesi yapıldı (Şekil 4.16).



Şekil 4.15. ARP'nin farklı derişimlerdeki KDAAdSV voltamogramları (pH: 1,8; E<sub>bir</sub>: 0 mV, t<sub>bir</sub>: 150 s).





Şekil 4.16. ARP'nin farklı derişimlerdeki akım-derişim grafiği.

### 4.3.2 Girişim çalışması

Bu bölümde, Çizelge 3.2' deki değerlerin ortalaması alınarak hesaplanan derişimlerde hazırlanan  $2,0 \times 10^{-8} \text{ mol L}^{-1}$ ,  $5,4 \times 10^{-8} \text{ mol L}^{-1}$  ve  $1,0 \times 10^{-7} \text{ mol L}^{-1}$  ARP çözeltilerine, biyolojik sıvılarda bulunan ve girişim etkisi yapabileceği düşünölen glikoz, askorbik asit ve ürik asit gibi temel girişimcilerin etkisi incelendi.

Temel girişimciler olarak kabul edilen bu maddelerin  $\text{Al}_2\text{O}_3$  NP-KPE' nin cevabına etkisini incelemek amacıyla ARP derişiminin  $2,0 \times 10^{-8} \text{ mol L}^{-1}$ ,  $5,4 \times 10^{-8} \text{ mol L}^{-1}$  ve  $1,0 \times 10^{-7} \text{ mol L}^{-1}$  olduğu çözeltilerinin, optimum şartlarda 0,8 V-1,4 V potansiyel aralığında KD voltamogramları kaydedilerek pik akım değerleri her elektrot için ayrı ayrı ölçöldü. Daha sonra yukarıda belirtilen derişimlerde ARP'ye  $5,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$  ve  $1,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$  askorbik asit, ürik asit ve glikoz çözeltileri ilave edililerek toplam pik akımları belirlendi. Elde edilen toplam pik akım değerlerinden ARP'ye ait pik akım değerleri çıkarılarak toplam pik akım değerine oranlandı. Böylece girişim yapan türün girişim yüzdeleri belirlendi (Çizelge 4.4). Çizelge 4.4 incelendiğinde glikoz ve ürik asitin askorbik asite göre ARP çözeltilerine daha az girişim yaptığı, incelenen tüm girişimcilerin ARP'ye girişim etkilerinin yüzde onun altında olduğu göröldü. Elde edilen bulgulara göre ARP'ye glikoz, ürik asit ve askorbik asitin önemli bir girişim etkisi olmadığı sonucuna varıldı.

**Çizelge 4.4.** Girişim çalışılan maddelerin yüzdeleri.

Girişim yapan tür	Girişim Yapan Türün Derişimi mol L <sup>-1</sup>	ARP Derişimi mol L <sup>-1</sup>	Toplam Cevap Akımı (μA)	Girişim Yapan Türün Cevap Akımı (μA)	Girişim Yüzdesi %
Ürik Asit	5,0×10 <sup>5</sup>	2,0×10 <sup>-8</sup>	0,2043	0,1950	%4,57
		5,35×10 <sup>-8</sup>	0,2730	0,2850	-%4,40
		1,0×10 <sup>-7</sup>	0,8717	0,8070	%7,42
	1,0×10 <sup>-4</sup>	2,0×10 <sup>-8</sup>	0,1700	0,1583	%6,86
		5,35×10 <sup>-8</sup>	0,3447	0,3640	-%5,61
		1,0×10 <sup>-7</sup>	0,6496	0,5953	%8,37
Askorbik Asit	5,0×10 <sup>5</sup>	2,0×10 <sup>-8</sup>	0,2318	0,2208	%4,77
		5,35×10 <sup>-8</sup>	0,4896	0,5161	-%5,43
		1,0×10 <sup>-7</sup>	1,4477	1,3488	%6,83
	1,0×10 <sup>-4</sup>	2,0×10 <sup>-8</sup>	0,3190	0,2903	%8,99
		5,35×10 <sup>-8</sup>	0,5687	0,6150	-%8,15
		1,0×10 <sup>-7</sup>	0,6973	0,6263	%10,18
Glikoz	5,0×10 <sup>5</sup>	2,0×10 <sup>-8</sup>	0,2803	0,2900	-%3,45
		5,35×10 <sup>-8</sup>	0,6455	0,6760	-%4,72
		1,0×10 <sup>-7</sup>	1,1740	1,2477	-%6,27
	1,0×10 <sup>-4</sup>	2,0×10 <sup>-8</sup>	0,2620	0,2473	%5,60
		5,35×10 <sup>-8</sup>	0,5056	0,4730	%6,45
		1,0×10 <sup>-7</sup>	1,3097	1,1890	%9,21

### 4.3.3 Kalibrasyon grafikleri kullanılarak farmasötik ve serum örneklerinden ARP miktarı tayini

Geliştirilen yöntemlerin doğruluk ve kesinliğini kontrol etmek amacı ile Çizelge 4.2’de verilen optimum koşullarda ve Bölüm 4.4’de verilen kalibrasyon çalışmalarının analitik parametreleri kullanılarak hem farmasötik hem de biyolojik örneklerde geri kazanım çalışmaları yapıldı. Tablet ve serum örnekleri Bölüm 3.3.4’de anlatıldığı gibi hazırlandıktan sonra önerilen KDAAdSV yöntemi ile sıyırma voltamogramları alındı. ARP’nin geri kazanım sonuçları ve istatistik değerlendirmeleri ise Çizelge 4.5; Çizelge 4.6 ve Çizelge 4.7’de verildi.

**Çizelge 4.5.** Geliştirilen KDAAdSV yönteminin tablet örneklerine uygulanmasıyla elde edilen sonuçlar.

Eklenen ARP, µg	Bulunan ARP, µg	Geri kazanım, %	BSS, %	t deneysel
0,50	0,52;0,54;0,52	106,30±2,63	2,47	1,09
2,83	2,60;2,91;2,66	96,30±5,89	6,12	4,15

$t_{kritik}$ :4,30 (N:3 için 95 güven seviyesi)

**Çizelge 4.6.** Geliştirilen KDAAdSV yönteminin serum örneklerine uygulanmasıyla elde edilen sonuçlar.

Eklenen ARP, µg	Bulunan ARP, µg	Geri kazanım, %	BSS, %	t deneysel
0,18	0,18;0,20;0,16	100,85±9,86	9,78	2,14
5,52	5,81;5,64;6,24	106,92±5,61	5,24	1,49

$t_{kritik}$ :4,30 (N:3 için 95 güven seviyesi)

#### 4.4 KDAAdSV Yönteminin Validasyon Parametrelerinin İncelenmesi

Analitik yöntem geliştirmede, geliştirilen yöntemin performans karakteristiklerinin belirlenmesi önemlidir. Yöntem validasyonu, geliştirilen yöntem ile elde edilen sonuçların güvenilirliğinden emin olunması olarak da ifade edilir. Bu amaçla ARP tayini için geliştirilen KAAAdSV yöntemi için aşağıdaki parametreler değerlendirilerek validasyon yapıldı.

##### 4.4.1 Doğrusal çalışma aralığı

Değişen ARP derişimine karşılık gelen ve KDAAdSV yöntemi ile elde edilen akımların grafiğe geçirilmesiyle elde edilen kalibrasyon eğrisi Şekil 4.16'de verildi. Şekil 4.12 incelendiğinde  $3,0 \times 10^{-8} \text{ mol L}^{-1} - 2,0 \times 10^{-7} \text{ mol L}^{-1}$  ve  $5,0 \times 10^{-7} \text{ mol L}^{-1} - 8,0 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$  derişim aralığında iki farklı doğrusal çalışma aralığı olduğu görüldü. Ayrıca kalibrasyon parametreleri Çizelge 4.7'de verildi. Çizelge 4.7'deki veriler, kalibrasyon çalışmalarında elde edilen değerlerin en küçük kareler yöntemi ile değerlendirilmesiyle elde edilmiştir.

##### 4.4.2 Yöntemin doğruluğu

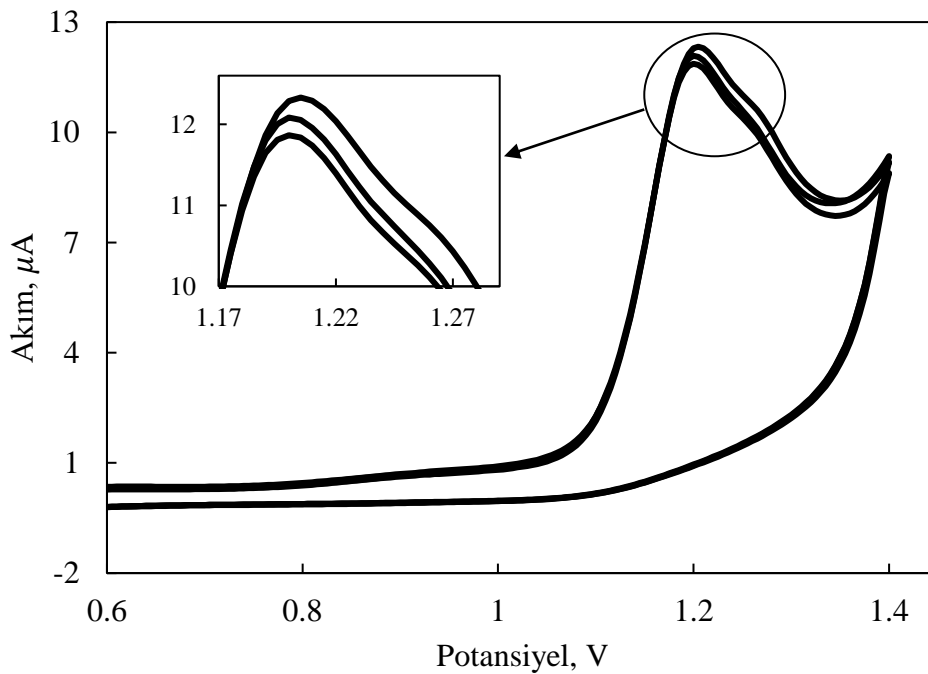
Bir yöntemin doğruluğu, gözlenen analiz sonuçlarının gerçek değere yakınlığının derecesi olarak ifade edilebilir. Yapılan analitik uygulamalar ile geliştirilen yöntemlerin doğruluğu araştırıldı. Bunun için, önerilen yönteme ait kalibrasyon parametreleri kullanılarak, çalışma hücrelerine ilave edilmiş olan bilinen miktarlarda ARP'nin geri kazanım %'si

hesaplandı. Hesaplanan değerlere bakıldığında (Çizelge 4.5 ve Çizelge 4.6). KDAAdSV yönteminde % geri kazanımın tablet çözeltileri için  $106,30 \pm 2,63$  ve  $96,30 \pm 5,89$  serum örnekleri için ise  $100,85 \pm 9,86$  ve  $106,92 \pm 5,61$  arasında olduğu görüldü. Elde edilen sonuçlara göre KDAAdSV yönteminin doğruluğunun oldukça iyi olduğu sonucuna varıldı.

#### 4.4.3 Tekrarlanabilirlik

##### 4.4.3.1 Aynı çözeltide (gün içi) pik akımı ve pik potansiyeli için tekrarlanabilirlik

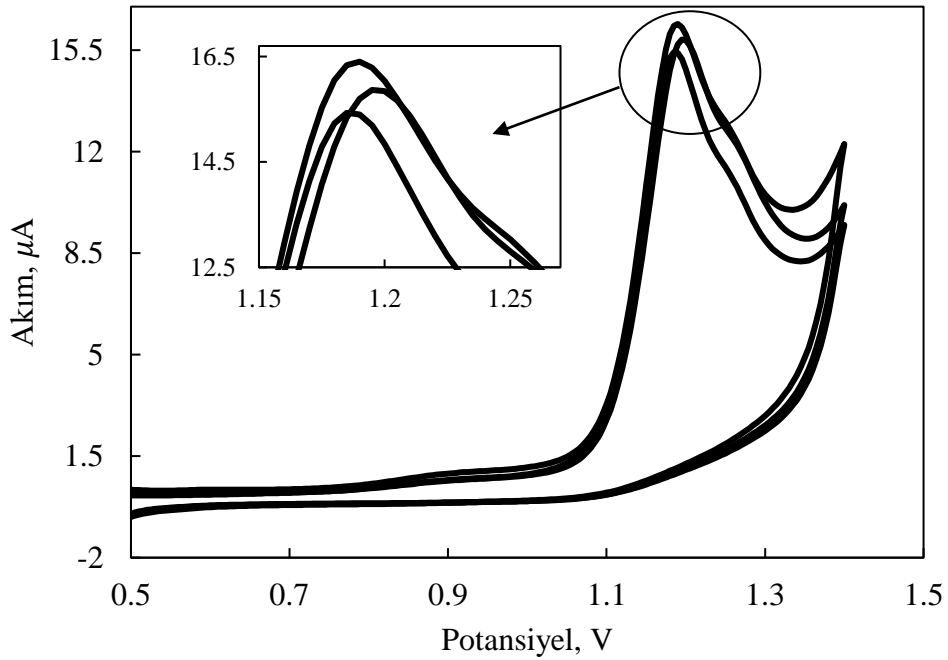
$1,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$  ARP içeren, pH değeri 1,80'e ayarlanmış olan çözelti kullanılarak optimum koşullarda,  $\text{Al}_2\text{O}_3$  NP-KPE'ta biriktirme yapıldıktan sonra, voltamogramlar alındı. Bu işlem 3 kez tekrarlandı. Elde edilen piklerde pik akımı ve pik potansiyelinin tekrarlanabilirliğini incelemek amacıyla, dönüşümlü voltamogramlar üst üste çakıştırıldı. Aynı gün, aynı çözeltide ard arda üç defa alınan dönüşümlü voltamogramlardan elde edilen pik akımlarının ve pik potansiyellerinin bağıl standart sapma(B.S.S.) değerleri sırasıyla 1,70 ve 0,24 olarak belirlendi. Sonuç olarak, aynı gün için sıyırma piklerinin akım ve potansiyel değerlerindeki tekrarlanabilirliğin oldukça iyi olduğu belirlendi (Şekil 4.17).



**Şekil 4.17.**  $\text{Al}_2\text{O}_3$  NP-KPE'ta DV yöntemi ile aynı gün, aynı çözeltide yapılan ölçümlere ait voltamogramlar ( $1,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$  ARP, pH 1,8).

#### 4.4.3.2 Farklı çözeltilerde (günler arası) pik akımı ve pik potansiyeli için tekrarlanabilirlik

Farklı günlerde hazırlanan  $1,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$  ARP çözeltisinin optimum koşullarda KDAAdSV yöntemi ile voltamogramları alındı. Üç defa tekrarlanan her bir ölçümden elde edilen pik potansiyeli ve pik akımı değerleri kaydedildi. Farklı günlerdeki aynı derişimdeki farklı çözeltiler kullanılarak elde edilen pik akımlarının BSS değerleri pik akımı ve pik potansiyelleri için sırasıyla 1,11 ve 0,42 olarak belirlendi. Sonuç olarak, ARP'ye ait pikin günler arası tekrarlanabilirliğinin oldukça iyi olduğu belirlendi (Şekil 4.18).



**Şekil 4.18.**  $\text{Al}_2\text{O}_3$  NP-KPE'ta DV yöntemi ile farklı gün, farklı çözeltilerde yapılan ölçümlere ait voltamogramlar ( $1,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$  ARP, pH 1,8).

#### 4.4.4 Yöntemin kesinliği

Geliştirilen yöntemlere ait kesinlik değerleri, pik akımı ve pik potansiyeli değerlerinin gün içi ve günler arası tekrarlanabilirliği ve analitik uygulamalarda elde edilen geri kazanım değerlerinin bağıl standart sapmaları (BSS) ile test edilmiştir. Yöntemin analitik uygulamaları sonucu elde edilen geri kazanım değerlerinin kesinliğine bakıldığında BSS değerleri tablet örnekleri için %2,47 ve %6,12 iken, serum numuneleri için %9,78 ve %5,24'dir.

#### 4.4.5 Yöntemin duyarlılığı

Yöntemlerin ARP moleküllerine karşı olan duyarlılıkları kalibrasyon eğimleri kullanılarak karşılaştırıldı (Çizelge 4.7). Buna göre KDAAdSV yöntemi ile elde edilen doğrusal çalışma aralıklarının duyarlılıkları sırasıyla 7,6047 ve 0,2847 olarak belirlendi. Bu sonuca göre ARP tayini için geliştirilen KDAAdSV yönteminin  $3,0 \times 10^{-8} \text{ mol L}^{-1}$  ile  $2,0 \times 10^{-7} \text{ mol L}^{-1}$  aralığında elde edilen kalibrasyon eğrisinin duyarlılığının  $5,0 \times 10^{-7} \text{ mol L}^{-1}$  ile  $8,0 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$  aralığında elde edilen kalibrasyon eğrisinin duyarlılığından yaklaşık 25 kat daha fazla olduğu görüldü. Bu sonuca göre, ARP'nin için KDAAdSV yöntemi ile tayininde düşük derişimlerde duyarlılığın daha yüksek olduğu söylenebilir.

#### 4.4.6 Yöntemin seçiciliği

Serum örneklerinde yapılan çalışmalarda çalışma hücreesine ARP ilavesi yapılmadan önce aynı potansiyel aralığında voltametrik ölçümler yapıldı ve ARP moleküllerine ait yükseltgenme pikinin akım ve potansiyel değerini etkileyecek herhangi bir voltametrik sinyale rastlanmadı. Bunun yanında pik potansiyelinde KDAAdSV yöntemi için birkaç mV aralığında bir kayma gözlemlendi. Buna göre çalışmaların dayandırıldığı yükseltgenme potansiyeli, serum ortamında bile ARP moleküllerine özgü bir değerdir denilebilir.

#### 4.4.7 Gözlenebilme sınırı

Geliştirilen yöntem için gözlenebilme sınırı  $3s/m$  bağıntısı kullanılarak hesaplandı. Bu eşitlikte  $s$  başlangıç ordinatının standart sapması,  $m$  ise ilgili kalibrasyon eşitliğinin eğimidir.

Bu eşitliğe göre KDAAdSV ile belirlenen her iki derişim aralığı için gözlenebilme sınırları sırasıyla  $5,70 \times 10^{-9}$  ve  $2,82 \times 10^{-7}$  olarak hesaplandı.

#### 4.4.8 Alt tayin sınırı

Benzer şekilde geliştirilen yöntem için alt tayin sınırı  $10s/m$  bağıntısı kullanılarak hesaplandı. Bu eşitliğe göre KDAAdSV için alt tayin sınırları sırasıyla  $1,90 \times 10^{-8} \text{ mol L}^{-1}$  ve  $9,41 \times 10^{-7} \text{ mol L}^{-1}$  olarak hesaplandı.

#### 4.4.9 Sağlamlık

Geliştirilen yöntemlerin performans parametrelerinin, ortam şartlarındaki ve deneysel koşullardaki (oda sıcaklığı, tampon derişimi, pH, biriktirme süresi, biriktirme potansiyeli v.b.) küçük değişikliklerden analiz performansını ciddi şekilde değiştirecek kadar etkilenmemekte olduğu tespit edildi.

**Çizelge 4.7.** ARP tayini için geliştirilen yöntemin bazı validasyon parametreleri.

<b>Validasyon parametreleri</b>		
Doğrusal çalışma aralığı, $\text{mol L}^{-1}$	$3,0 \times 10^{-8} - 2,0 \times 10^{-7}$	$5 \times 10^{-7} - 8 \times 10^{-6}$
Pik potansiyeli, V	0,14	0,14
Kalibrasyon grafiğinin eğimi $\text{AL mol}^{-1}$	7,61	0,27
Başlangıç ordinatı, A	$1,0 \times 10^{-7}$	$2 \times 10^{-6}$
Regresyon standart sapması, sr	$1,49 \times 10^{-8}$	$1,24 \times 10^{-7}$
Eğimin standart sapması, sm	$1,13 \times 10^{-1}$	$1,94 \times 10^{-2}$
Başlangıç ordinatının standart sapması	$1,26 \times 10^{-8}$	$6,22 \times 10^{-8}$
Gözlenebilme sınırı, LOD	$5,70 \times 10^{-9}$	$2,82 \times 10^{-7}$
Alt tayin sınırı, LOQ	$1,90 \times 10^{-8}$	$9,41 \times 10^{-7}$
Regresyon katsayısı, $R^2$	0,999	0,984



#### 4.5 Farklı Yöntem Sonuçlarının ve Parametrelerinin İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması

ARP tayini için geliştirilen yöntemin doğruluk %95 güven seviyesinde  $t$  testi uygulanarak karşılaştırıldı. Bu amaçla, tablet ve serum örneklerine ilave edilen bilinen derişimlerle deneysel olarak elde edilen derişimler  $t$  testi ile karşılaştırıldı.  $T$  testini uygulamak için Eşitlik 4.3'den yararlanıldı. Yapılan hesaplamaların sonuçları değerlendirildi ve %95 güven seviyesinde iki yöntem arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Hesaplanan değerler Çizelge 4.5 ve Çizelge 4.6'da verildi.

$$t_{deneysel} = \frac{\chi_1 - \chi_2}{s / \sqrt{N}} \quad (4.3)$$

**Çizelge 4.8.** ARP tayini için kullanılan elektrokimyasal yöntemlerin karşılaştırılması.

Yöntem	Çalışma elektrodu	pH	Doğrusal çalışma aralığı mol L <sup>-1</sup>	Gözlenebilme sınırları mol L <sup>-1</sup>	Geri kazanım %	Kaynak
KDAAdSV	CKE	4,0	1,14×10 <sup>-5</sup> -1,57×10 <sup>-4</sup> 2,23×10 <sup>-7</sup> -1,36×10 <sup>-6</sup>	1,12×10 <sup>-7</sup>	95,0 - 104,6	Aşangil ve ark. 2012
DTV, AdSV	CKE	4,7	4,50×10 <sup>-7</sup> -1,12×10 <sup>-6</sup>	2,23×10 <sup>-7</sup>	95,0- 103,0	Merli ve ark. 2013
DV, KDV	GRP/TiO <sub>2</sub> /PANI/CKE	2,5	1,12×10 <sup>-8</sup> - 8,92×10 <sup>-8</sup>	5,24×10 <sup>-9</sup>	99,0 - 101,6	Shrivastava ve ark. 2015
DV, KDAAdSV	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> NP KPE	1,8	3,00×10 <sup>-8</sup> - 2,00×10 <sup>-7</sup> 5,00×10 <sup>-7</sup> - 8,00×10 <sup>-6</sup>	5,69×10 <sup>-9</sup> 2,82×10 <sup>-7</sup>	96,3 - 107,0	Bu çalışmada

KDAAdSV: Kare dalga anodik adsorptif sıyırma voltametri; DTV: Doğrusal taramalı voltametri; AdSV: Adsorptif sıyırma voltametri; DV: Dönüşümlü voltametri; KDV: Kare dalga voltametri, CKE: Camı karbon elektrot; GRP/TiO<sub>2</sub>/PANI/CKE: Grafen/titanyum dioksit/polianilin camı karbon elektrot; Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> NP KPE: Alüminyum oksit nanopartiküllü karbon pasta elektrot.

## 5. SONUÇ

Bu çalışmada, ARP'nin elektrokimyasal davranışı Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> NP-KPE yüzeyinde ilk kez incelenmiştir. Ayrıca ARP için voltametrik tayin yöntemi geliştirilmiş ve analitik uygulamaları yapılmıştır. Tez çalışmasında elde edilen sonuçlar aşağıda verilmiştir.

- ARP'nin, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> NP-KPE yüzeyinde diğer nanopartiküllerle modifiye edilmiş KPE yüzeylerine göre daha yüksek akımlar verdiği görüldü.
- ARP'nin tablet ve serum örneklerinde tayini için KDAAdSV yöntemi geliştirildi. Geliştirilen yöntemin biriktirme potansiyeli 0,00 V, biriktirme süresi ise 150 s olarak belirlendi.
- Geliştirilen yöntemin doğruluğunu belirlemek için, serum ve tablet örneklerinde geri kazanım çalışmaları yapıldı. Serum örneklerinden elde edilen geri kazanım sonuçlarından serum örneklerinde bulunabilecek diğer türlerin herhangi bir etkisinin olmadığı sonucuna varıldı.
- Gün içi ve günler arası tekrarlanabilirliğin BSS değerlerinin %5,0 değerinin altında olduğu bulundu. Geliştirilen yöntemin kesinliğinin oldukça iyi olduğu sonucuna varıldı.
- Geliştirilen yöntemin, doğrusal çalışma aralığı, gözlenebilme sınırı, geri kazanım değerleri gibi değerleri literatürlerde bulunan sonuçlarla karşılaştırıldığında genellikle daha üstün olduğu gözlemlendi.
- Geliştirilen yöntemin, ekonomik, hızlı, duyarlı olması, az miktarda numune ile çalışılması ve ayırma gibi zaman alıcı işlemlere gerek duyulmadan analiz yapılabilmesi gibi üstünlüklerinden dolayı literatürde verilen yöntemlere alternatif olabileceği sonucuna varıldı.

## KAYNAKLAR

- Ahmed N, Shaikh O, Barrawaz A, Khan S, Zaheer Z (2017).Development and validation of rapid HPLC method for determination of Aripiprazole in bulk drug and pharmaceutical formulation. *Journal of Innovations in Pharmaceutical and Biological Sciences (JIPBS)*, 4 (3): 15-19.
- Akamine Y, Furukori N Y, Kojima M, Inoue Y and Uno T(2010). Asensitivecolumn switching HPLC method for Aripiprazole and Dehydroaripiprazole and its application to human pharmacokinetic studies. *Journal of Separation Science*, 33 (21); pp. 3292-3298.
- Amani-Beni Z, Nezamzadeh-Ejehieh A (2018). NiO nanoparticles modified carbon paste electrode as a novel sulfasalazine sensor. *Analytica Chimica Acta*, 1031:47-59.
- Arslan T (2009). Antipsikotiklere bağlı hiperprolaktinemi saptanan şizofreni hastalarında; ek olarak ve sadece aripiprazole geçilerek tedavi sonrası prolaktin düzeylerinin değerlendirilmesi. *Uzmanlık tezi, Psikiyatri Anabilim dalı, Ankara.*
- Asangil D, Tasdemir İH, Kılıc E (2012). Adsorptive stripping voltammetric methods for determination of aripiprazole. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 2(3): 193–199.
- Aşangil D (2014).Aripiprazol tayini için elektrokimyasal yöntemler geliştirilmesi ve analitik uygulamaları. *Doktora tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.*
- Ayazlı E (2007). Kare dalga voltametrisi ve uygulamaları. *Tezsiz Yüksek Lisans Dönem Projesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.*
- Bard A J and Faulkner L R(2001). *Electrochemical Methods: Fundamentals and Applications*. John Wiley and Sons. Inc. New York.
- Brett C M A and Brett A M O (1994). *Electrochemistry. Principles, methods and applications*. Oxford University Press, 427 p., New York.
- Borman S A, Osteryoung R A, Osteryoung J G and O'Dea J J(1982). *Analytical Chemistry, pulse voltammetry today and tomorrow*. Pittsburg Conferance, 54; p.,698.
- Choong E, Rudaz S, Kottelat A, Guillarme D, Jean-Luc Veuthey, Eap CB (2009). Therapeutic drug monitoring of seven psychotropic drugs and four metabolites in human plasma by HPLC–MS. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 50: 1000–1008.
- El-Hallag IS, El-Hefnawy GB, Moharram YI, Ghoneim EM (2000). Electrochemical Studies of Schiff Base Compounds Derived from Antipyrinenucleus in Ethanolic Buffer Solutions. *Can. J. Chemistry*, 78; 1170-1177.
- Ferreira R C M, Almeida-Santos A F, Duarte I D G, Aguiar D C, Moreira F A, and Romero T R L (2017). Peripheral antinociception induced by Aripiprazole is mediated by the opioid system. *Hindawi BioMed Research International*, 8109205: 6.

- Filijović N D, Pavlović A, Nikolić K, Agbaba D (2014). Validation of an HPLC method for determination of aripiprazole and its impurities in pharmaceuticals. *Acta Chromatographica*, 26(2014)1: 13-18.
- Fry A J (1972). *Synthetic Organic Electrochemistry*. Harper and Row, New York.
- Greef R, Peat R, Peter L M, Pletcher D and Robinson J (1990). *Instrumental Methods in Electrochemistry*, Ellis Horwood, New York.
- Gosser D K (1994). *Cyclic voltammetry. Simulation and analysis of reaction mechanisms*, VCH, 154 p., New York.
- Huang H C, Liu C H, Lan T H, Hu T M, Chiu H J, Wu Y C and Tseng Y L (2007). Detection and quantification of Aripiprazole and its metabolite, Dehydroaripiprazole, by gas chromatography-mass spectrometry in blood samples of psychiatric patients. *Journal of Chromatography B Analyt Technol Biomed Life Science*, 1;856 (1-2); pp. 57-61.
- Izutsu K (2002). *Electrochemistry in nonaqueous solutions*. Wiley-VCH Verlag GmGH, 224 p., Weinheim.
- Ismail MI (1991). Polarographic Reduction Mechanism and Quantum Chemical Calculations of Some Arylhydrazononitriles. *Journal of Chemistry Techniques and Biotechnology*, 51;155-169.
- J. Wang, *Stripping Analysis*, Deerfield Beach, FL VCH Publishers, (1985); A. M. Bond, *Modern Polarographic Methods in Analytical Chemistry*, Chapter 9. New York: Marcel Dekker, 1980.
- Kaçar C (2010). Trazodon'un Elektrokimyasal Davranışı ve Adsorptif Sıyırma Yöntemleriyle Tayini. Yüksek lisans tezi. Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Kameswara V, Venkatachalam CS, Kalidas C (1988). Electrochemical Reduction of Hydrazono Compounds Derived from Meldrum's acid in Methanolwater Mixtures. *Indian Journal of Chemistry*, 26A; 202-204.
- Kaya B (2014). Antipsikotik ilaç ketiapin fumaratın karbon nanotüp modifiyeli camı karbon elektrot ile elektrokimyasal analizi. Yüksek Lisans Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
- Kedija A, Tadele H, Mekonen T, Rishi P & R. C. Saini (2015). Electrochemical determination of uric acid in human urine using nickel hexa-cyano ferrate modified carbon paste electrode. *International Journal of Pure and Applied Researches*; 1:43 60
- Klingler R J, Kochi J K, *J. Phys. Chem.* 85 (1981) 1731-1741.
- Kirchherr H, Kühn-Velten W. N (2006). Quantitative determination of forty-eight antidepressants and antipsychotics in human serum by HPLC tandem mass spectrometry: A multi-level, single-sample approach. *Journal of Chromatography B*, 843: 100-113.

- Kirschbaum K M, Müller M J, Zernig G, Saria A, Mobascher A, Malevani J And Hiemke C(2005). Therapeutic monitoring of Aripiprazole by hplc with column-switching and spectrophotometric detection. *Clinical Chemistry*, Vol. 51; pp. 1718-1721.
- Kissinger P T, Heineman V R(1984). *Laboratory techniques in electroanalytical chemistry*. Second Edition, Marcel Dekker, Inc., p., 983, New York.
- Kubo M, Mizooku Y, Hirao Y, Osumic T (2005). Development and validation of an LC–MS/MS method for the quantitative determination of aripiprazole and its main metabolite, OPC-14857, in human plasma. *Journal of Chromatography B*, 822: 294–299.
- Kurbanoglu S, Dogan-Topal B, Hlavata L, Labuda J, Ozkan SA, Uslu B (2015). Electrochemical investigation of an interaction of the antidepressant drug aripiprazole with original and damaged calf thymus dsDNA. *Electrochimica Acta* 169: 233–240.
- Li K Y, Zhou Y G, Ren H Y, Wang F, Zhanh B K and Li H D(2007). Ultraperformance liquid chromatography–tandem mass spectrometry for the determination of atypical antipsychotics and some metabolites in in vitro samples. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.*,1;850 (1-2); pp.581-586.
- Lund H and Hammerich O(2001). *Organic Electrochemistry*, 4th edition. MarcelDekker, Inc., 106 p., New York.
- Malik WU, Jain R, Agarwal S (1982). Redox Behavior of Some 2 benzothiazolyhydrazones of Ethyl 2-cyanoethanoate. *Procedure Indian National Science Academy, Part A: Physical Sciences* 48(1); 85-91.
- Merli D, Dondi D, Ravelli D, Tacchini D, Profumo A (2013). Electrochemistry and analytical determination of aripiprazole and octoclothepein at glassy carbon electrode. *Journal of Electroanalytical Chemistry* 711 (2013) 1–7.
- Monk, P.M.S. 2001. *Fundamentals of electroanalytical chemistry*, Wiley, 342 p., New York.
- Nicholson R S and Shain I(1964). Theory of stationary electrode polarography: Single scan and cyclic methods applied to reversible, irreversible, and kinetic systems. *Anal. Chem.*, 36(4), 706-724.
- Öztürk F, Taşdemir İ H, Durmuş Z and Kılıç E(2010). Electrochemical behavior of disopyramide and its adsorptive stripping determination in pharmaceutical dosage forms and biological fluids. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*, 75(6), 685-702.
- Petruczynik A, Wroblewski K, Szultka-Młynska M, Buszewski B, Karakuła-Juchnowicz H, Gajewskic J, Moryłowska-Topolska J,Waksmundzka-Hajnosa M (2016). Determination of some psychotropic drugs in serum and saliva samples by HPLC-DAD and HPLC MS. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 127: 68–80.
- Ravinder S, Bapuji A T, Mukkanti K, Raju, D R, Ravikiran H L V and Reddy D C 2012. Development and validation of an LC–ESI-MS method for quantitative determination

- of Aripiprazole in human plasma and an application to pharmacokinetic study. *Analytical Chemistry*, 52 (14); pp. 156-165.
- Reddy GVR, Kumar AP, Reddy BV, Kumar P, Gauttam HD (2010). Identification of degradation products in Aripiprazole tablets by LC-QToF mass spectrometry, *Eur. J. Chem.*, 1 (1), 20-27.
- Ren J J, Lin Z, Cui H, Weng Y, Jiang J, Zhuang D and Li C(2010). RP-HPLC Determination of Aripiprazole and its metabolite in blood serum. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.*, 2;56 (1-2); pp. 7-13.
- Rege P V, Sahte P A and Salvi, V.S. 2011. A Simple electroanalytical method for estimation of norfloxacin and tinidazole individually from pharmaceutical formulation. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, Vol. 2; pp. 495-505.
- Sathisha T V, Swamy B E K, Schell M, Eswarappa B (2018). Synthesis and characterization of carbon nanoparticles and their modified carbon paste electrode for the determination of dopamine. *Journal of Electroanalytical Chemistry*. 720-721:1-8.
- Shimokawa Y, Akiyama H, Kashiyama E, Koga T, Miyamoto G (2005). High performance liquid chromatographic methods for the determination of aripiprazole with ultraviolet detection in rat plasma and brain: Application to the pharmacokinetic study. *Journal of Chromatography B*, 821: 8–14.
- Shrivastava R, Saxena S, Satsangee SP, Jain R (2015). Graphene/TiO<sub>2</sub>/polyaniline nanocomposite based sensor for the electrochemical investigation of aripiprazole in pharmaceutical formulation. *Ionics*, 21: 2039–2049.
- Shrikumar S, Suganthi A, Ravimathi P and Ravi T K(2006). HPTLC method for the estimation of Aripiprazole from tablet formulation. *Indian J Pharm Sci*, 33 (2); pp.12-18.
- Sistik P, Urinovska R, Brozmanova H, Kacirova I, Silhan P and Lemr K (2016). Fast simultaneous LC/MS/MS determination of 10 active compounds in human serum for therapeutic drug monitoring in psychiatric medication. *Biomedical Chromatography*, 30: 217–224.
- Skoog D A, West D M, Holler F J (1998). *Fundamentals of Analytical Chemistry*. Çeviri Ed. Kılıç E, Köseoglu F. Bilim Yayıncılık p. 460-496.
- Song M, Xu X, Hang T, Wen A and Yang L(2009). Development of an LC–MS/MS method for the simultaneous quantification of Aripiprazole and Dehydroaripiprazole in human plasma. *Anal. Biochem.*, 15 (385-2); pp. 270-277.
- Taşdemir İH (2011). Hipertansiyon Tedavisinde Kullanılan Bazı İlaçlardaki Etken Maddelerin Tayini için Elektrokimyasal Yöntemlerin Geliştirilmesi ve Analitik Uygulamaları. Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Tajyani S, Babaei A (2018). A new sensing platform based on magnetic Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@NiO core/shell nanoparticles modified carbon paste electrode for simultaneous

- voltammetric determination of Quercetin and Tryptophan. *Journal of Electroanalytical Chemistry*. 808:50-58
- Tessler L, Goldberg I (2006). Crystal structures of aripiprazole, a new anti-psychotic drug, and of its inclusion compounds with methanol, ethanol and water, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 55 255–261.
- Thakkar R S, Saravaia H T, Ambasana M A, Kaila H O and Shah A K(2011). A chromatographic determination of Aripiprazole using HPLC and UPLC: A comparative validation study. *Indian J Pharm Sci.*, Vol. 73; pp. 439-43.
- The Merck Index. (2006). an encyclopedia of chemicals, drugs, and biological. 14th ed, Merck & Co., Inc, Whitehouse Station, NJ, USA, P.129.
- Vengurlekar SS, Tata PNV, Heitkamp JJ, Velagaleti PR and Bramer SL (1998). Simultaneous HPLC-MS/MS determination of Aripiprazole (OPC-14597) and Biochemistry Laboratories, Inc., Columbs, MD and Otsuka America Pharmaceutical, Inc., Rockville.
- Vijaya Kumar M and Muley P R (2005). Determination of Aripiprazole in bulk drug and solid dosage forms by RP-HPLC method. *The Indian Pharmacist*, Vol. 22; pp. 71-75.
- Wang J(2000). *Analytical electrochemistry*. John Wiley and Sons.Inc., 186 p. New York.
- Wang J(2006). *Analytical electrochemistry, methodology and applications of dynamic techniques*. Third edition, John Wiley, 250 p., New Jersey.
- Wang J(2008). *Analytical electrochemistry, methodology and applications of dynamic techniques*. Third edition, John Wiley, 250 p., New Jersey.
- Wijma RA, Nagel BCHVD, Dierckx B, Dieleman GC, Touw DJ, Gelder TV and Koch BCP (2015). Identification and quantification of the antipsychotics risperidone, aripiprazole, pipamperone and their major metabolites in plasma using ultra-high performance liquid chromatography–mass spectrometry. *Biomedical Chromatography*, 30: 794–801.
- Wojnicz A, Belmonte C, Koller D, Ruiz-Nuño A, Román M, Ochoa D, Abad-Santos F (2018). Effective phospholipids removing microelution-solid phase extraction LC-MS/MS method for simultaneous plasma quantification of aripiprazole and dehydro-aripiprazole: Application to human pharmacokinetic studies. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 151:116-125.
- Yan J, Wu D, Ma X, Wang L, Xu K, Li H (2015). Spectral and molecular modeling studies on the influence of  $\beta$ -cyclodextrin and its derivatives on aripiprazole-human serum albumin binding. *Carbohydrate Polymers*, 131: 65–74.
- Zuo X, Wang F, Xu P, Zhu R and Li H(2006). LC–ESI–MS for rapid and sensitive determination of Aripiprazole in human plasma. *Journal of Chromatographia*, Vol. 64; pp.387-391.

## ÖZGEÇMİŞ

Elif YÜKSEL 17.09.1993 tarihinde Tekirdağ'da doğdu. İlk ve orta öğrenimini Muratlı'da tamamladı. Muratlı Teknik Lise ve METEM lisesinden 2011 yılında mezun oldu. 2011-2016 yılları arasında Gazi Üniversitesi Eğitim Fakültesi Kimya Öğretmenliği Bölümü'nden mezun oldu. 2016 yılının Eylül ayında Namık Kemal Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Analitik Kimya Bölümü'nde yüksek lisansa başladı. 2017-2018 Eğitim Öğretim Yılı'nda MEB'de ücretli öğretmenlik yaptı.