



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

**PARASETAMOL TAYİNİ İÇİN
ELEKTROKİMYASAL SENSÖR
HAZIRLANMASI**

Neslihan DEMİR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Haziran-2021
KONYA
Her Hakkı Saklıdır**

TEZ KABUL VE ONAYI

Neslihan DEMİR tarafından hazırlanan “Parasetamol Tayini için Elektrokimyasal Sensör Hazırlanması” adlı tez çalışması 29/06/2021 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Başkan

Doç. Dr. Özlem GÖKDOĞAN ŞAHİN

Danışman

Prof. Dr. Mustafa ÖZMEN

Üye

Doç. Dr. Salih Zeki BAŞ

İmza

.....

.....

.....

Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Prof. Dr. Sait GEZGİN
FBE Müdür

Bu tez çalışması S.Ü. BAP tarafından 19201095 no’lu proje ile desteklenmiştir.

TEZ BİLDİRİMİ

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

DECLARATION PAGE

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

Neslihan DEMİR

29.06.2021

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

PARASETAMOL TAYİNİ İÇİN ELEKTROKİMYASAL SENSÖR HAZIRLANMASI

Neslihan DEMİR

Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Mustafa ÖZMEN

2021, 53 sayfa

Jüri

Prof. Dr. Mustafa ÖZMEN

Doç. Dr. Salih Zeki BAŞ

Doç. Dr. Özlem GÖKDOĞAN ŞAHİN

Parasetamol ağrı kesici ve ateş düşürücü olarak kullanılan bir ilaç etken maddesi olup karaciğer tarafından metabolize olur. Bu yüzden yapılan bu tez çalışmasında karaciğer ve böbrekte hasara sebep olan parasetamolün seçici ve hassas tayini için molibden disülfür (MoS_2)–titanyum dioksit (TiO_2)/indirgenmiş grafen oksit (rGO) nanokompoziti ile modifiye edilmiş perde baskılı elektrot (SPE) bazlı yeni bir elektrokimyasal sensör (MoS_2 – TiO_2 /rGO/SPE) tasarlanmıştır. Bu tasarım, rGO: MoS_2 – TiO_2 oranı, MoS_2 – TiO_2 /rGO kompozit miktarının SPE üzerindeki etkisi ve elektrolitin pH'sının hazırlanan sensörün mevcut sinyali üzerindeki parasetamol yükseltgenmesine olan etkisi incelenerek optimize edilmiştir. Hazırlanan sensör (MoS_2 – TiO_2 /rGO/SPE), $0,4425 \text{ mA mM}^{-1}$ lık yüksek hassasiyetle ve $0,1$ – $125 \text{ }\mu\text{M}$ aralığında doğrusal aralık göstermiştir. Gözlenebilme sınırı (LOD) $0,046 \text{ }\mu\text{M}$ olarak bulunmuştur. MoS_2 – TiO_2 /rGO/SPE'nin pratik analizlerde Ac tayini uygulanabilirliğini test etmek için, numunelerin $0,1 \text{ M}$ fosfat tampon çözeltisi (pH 7,4) ile seyreltilmesinden sonra hazırlanan sensörün yüzeyine birkaç damla 500 mg parasetamol içeren ticari ilaç ve insan idrar numunesi doğrudan uygulandı. Ayrıca, MoS_2 – TiO_2 /rGO/SPE'nin seçiciliği, biyolojik sıvılarda olası girişim yapabilecek maddeler varlığında akımdaki değişiklikler izlenerek değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Elektrokimyasal sensör, perde baskılı elektrot, indirgenmiş grafen oksit, MoS_2 – TiO_2 , parasetamol

ABSTRACT

MSc

PREPARATION OF AN ELECTROCHEMICAL SENSOR FOR DETERMINATION OF PARACETAMOL

Neslihan DEMİR

**THE GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCE OF
SELCUK UNIVERSITY**

THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE

Advisor: Prof. Dr. Mustafa OZMEN

2021, 53 pages

Jury

Prof. Dr. Mustafa OZMEN

Assoc. Prof. Dr. Salih Zeki BAS

Assoc. Prof. Dr. Ozlem GOKDOGAN SAHIN

Paracetamol is a drug active ingredient used as pain reliever and antipyretic and is metabolized by the liver as a metabolite. Therefore, in this thesis study, a new electrochemical sensor ($\text{MoS}_2\text{-TiO}_2/\text{rGO}/\text{SPE}$) based on molybdenum disulfide (MoS_2)-titanium dioxide (TiO_2)/reduced graphene oxide (rGO) nanocomposite modified on the screen-printed electrode (SPE) for the selective and sensitive determination of paracetamol which causes liver and kidney damage, is designed. This design was optimized by examining the $\text{rGO}:\text{MoS}_2\text{-TiO}_2$ ratio, the effect of the $\text{MoS}_2\text{-TiO}_2/\text{rGO}$ composite amount on the SPE, and the effect of the pH of the electrolyte on the paracetamol oxidation on the current signal of the prepared sensor. The prepared sensor ($\text{MoS}_2\text{-TiO}_2/\text{rGO}/\text{SPE}$) showed a high sensitivity of $0.4425 \text{ mA mM}^{-1}$ and a linear range of $0.1\text{-}125 \text{ }\mu\text{M}$. The limit of detection (LOD) was found to be $0.046 \text{ }\mu\text{M}$. To test the applicability of $\text{MoS}_2\text{-TiO}_2/\text{rGO}/\text{SPE}$ in practical analysis for Ac determination, after diluting the samples with 0.1 M phosphate buffer solution (pH 7.4), a few drops of commercial drug and human urine sample containing 500 mg paracetamol were applied directly to the surface of the sensor prepared. In addition, the selectivity of $\text{MoS}_2\text{-TiO}_2/\text{rGO}/\text{SPE}$ was evaluated by monitoring current changes in the presence of potentially interfering substances in biological fluids.

Keywords: acetaminophen, electrochemical sensor, molybdenum disulfide, titanium dioxide, reduced graphene oxide.

ÖNSÖZ

Bu çalışma, Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Fizikokimya ABD Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mustafa ÖZMEN danışmanlığında tamamlanarak, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'ne Yüksek Lisans Tezi olarak sunulmuştur.

Tez çalışmalarım boyunca desteğini esirgemeyen, zorluk yaşadığım tüm anlarda yanımda olan danışmanım Sayın Prof. Dr. Mustafa ÖZMEN'e, benden destek ve teşviklerini esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Salih Zeki BAŞ'a, tez çalışmamda kullandığım $\text{MoS}_2\text{-TiO}_2$ kompozit nanomalzemesinin sentezi için Sayın Doç. Dr. Keziban ATACAN'a, çalışma ortamını huzurlu yapan, her anlamda beni destekleyen ve yanımda olan çalışma arkadaşlarım Neşe YÜNCÜ'ye, Gizem TÜRKKAN'a ve Ayad Jirjees DHULKEFL DHULKEFL'e teşekkür ederim.

Neslihan DEMİR
KONYA-2021

İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL VE ONAYI	v
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
ÖNSÖZ	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
1. GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Grafen	3
2.1.1. Grafen tarihi	3
2.1.2. Grafenin yapısı.....	3
2.1.3. Grafenin özellikleri	4
2.2. Grafen Oksit yapısı	5
2.3. İndirgenmiş Grafen Oksit Yapısı	6
2.4. MoS ₂ -TiO ₂ /rGO yapısı	6
2.5. Parasetamol'ün tarihi ve yapısı	7
3. KİMYASAL SENSÖRLER	9
3.1. Kimyasal Sensör Tanımı ve Tarihi	9
3.2. Kimyasal Sensörler ve Sınıflandırılması	9
3.3. Elektrokimyasal Sensörler	9
3.3.1. Kondüktometrik sensörler.....	9
3.3.2. Potansiyometrik Sensörler	10
3.3.3. Amperometrik Sensörler	10
3.4. Kimyasal Sensörlerin Genel Tasarım Prensipleri	10
3.5. Performans Parametreleri	10
3.5.1. Seçicilik	10
3.5.2. Duyarlılık	11
3.5.3. Doğrusallık.....	11
3.5.4. Gözlenebilirlik Sınırı	11
3.5.5. Tekrarlanabilirlik	11
3.5.6. Tekrar üretilebilirlik.....	11
3.5.7. Kararlılık.....	12
3.5.8. Raf ömrü	12
4. KAYNAK ARAŞTIRMASI	13

5. MATERYAL VE YÖNTEM.....	20
5.1. Deneysel Çalışmalarda Kullanılan Kimyasal Maddeler	20
5.2. Deneysel Çalışmalarda Kullanılan Elektrot ve Cihazlar	20
5.3. Deneysel Çalışmalarda Kullanılan Yöntemler	21
5.3.1 Elektrokimyasal Empedans Spektroskopisi (EIS)	21
5.3.2. Dönüşümlü voltametri (CV)	21
5.3.3. Diferansiyel puls voltametri (DPV)	22
5.4. MoS ₂ -TiO ₂ /rGO/SPE Sensörünün Hazırlanması	22
5.4.1. Grafen oksitin (GO) sentezi	22
5.4.2. İndirgenmiş grafen oksitin (rGO) sentezi	23
5.4.2. MoS ₂ -TiO ₂ 'nin Hazırlanması	23
5.4.3. MoS ₂ -TiO ₂ / rGO / SPE'nin hazırlanması	23
6. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA.....	25
6.1. Karakterizasyon	25
6.2. Elektrokimyasal Ölçümler	30
6.3. MoS ₂ -TiO ₂ /rGO/SPE Sensörünün Analitik Performansı	35
6.4. Tekrarüretilebilirlik	38
6.5. Girişim Etkisi	38
6.6. Kararlılık	40
6.7. Gerçek Numune Çalışması	41
7. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	43
KAYNAKLAR	46
ÖZGEÇMİŞ	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

i: Akım

t: Zaman

n: Elektron sayısı

F: Faraday sabiti, 96485 C

Q: Elektrik yükü

E_p : Pik potansiyeli

E_{pc} : Katodik pik potansiyeli

E_{pa} : Anodik pik potansiyeli

$E_{1/2}$: Voltametrik yarı dalga potansiyeli

I_{pc} : Katodik pik akımı

I_{pa} : Anodik pik akımı

N: Elektroliz olan maddenin mol sayısı

D_0 : Difüzyon katsayısı

C_0 : Başlangıç konsantrasyonu

sn: Saniye

V: Volt

M: Molar

mM: Milimolar

μ M: Mikromolar

cm: Santimetre

mm: Milimetre

μ m: Mikrometre

Kısaltmalar

GME: Grafen modifiye elektrot

PANI: Polianilin

GCE: Camsı karbon elektrot

SPE: Perde baskılı elektrot

MWCNTs: Çok duvarlı karbon nanotüp

GO: Grafen oksit

rGO: İndirgenmiş grafen oksit
AuNPs: Altın nanopartiküller
PBS: Fosfat tamponu
Ag/AgCl: Gümüş/gümüş klorür
CV: Dönüşümlü voltametri
DPV: Diferansiyel puls voltametri
LSV: Doğrusal taramalı voltametri
SEM: Taramalı elektron mikroskobu
FTIR: Kızılötesi spektroskopisi
EDX: Enerji dağılımlı X-Ray analizi
XRD: X-ışınları difraktometresi
UV-vis: Ultraviyole ve görünür alan spektroskopisi
Pd: Paladyum
SWV: Kare dalga voltametresi
Ag: Gümüş
PEC: Foto elektrokimyasal
GOx: Glikoz oksidaz enzimi
CTS: Kitosan
CB: Karbon Siyahı
DA: Dopamin
PC: Parasetamol
PAR: Parasetamol
AA: Askorbik Asit
TA: Tiramin
EP: Epinefrin
AC: Asetoaminofen
ACTP: Asetoaminofen
TRP: Tiriptofanin
XPS: X-ışını fotoelektron spektroskopisi
UA: Ürik asit
GME: Grafen modifiye elektrot
TP: Tapentatol Hidrolorür

1. GİRİŞ

Asetaminofen (Ac) olarak da adlandırılan parasetamol, ağrı ve ateş rahatsızlıklarında kullanılan bir ilaç etken maddedir (Pacifici ve Allegaert, 2015; Ghanbari ve Bonyadi, 2018). Terapötik konsantrasyon aralığında Ac, karaciğer tarafından ana metabolitler olarak parasetamol-glukuronid ve parasetamol-sülfata metabolize edilir. Yetişkinlerde böbrekler yoluyla elimine edilir (Pacifici ve Allegaert, 2015). Dünya sağlık örgütü (WHO) tarafından bildirilen günlük 4 g yetişkin dozu miktarıdır. Kasıtsız aşırı dozda Ac, böbrek hasarına yol açabilen hepatotoksisite ve nefrotoksisiteye neden olabilir (Keerthi ve ark., 2019). Ac insan idrarında ve kan serumunda bulunduğundan, konsantrasyonunun gerçek numunelerde izlenmesi gerekir. Birçok analitik yöntem alternatif olarak, Ac algılama için bir elektrokimyasal algılama sistemi, hızlı yanıtı, yüksek hassasiyeti ve numuneye kolay uygulanabilirliği nedeniyle daha çok tercih edilebilir. Metal oksit yarı iletkenler, daha küçük boyut, yüksek hassasiyet, iyi stabilite ve entegrasyon kolaylığı gibi sensörler için çok kullanışlı bir malzeme haline gelir (Zhang ve ark., 2018).

TiO₂, biyosensörlerin veya elektrokimyasal sensörlerin geliştirilmesinde biyouyumluluğu ve düşük maliyet avantajları nedeniyle oldukça tercih edilmektedir (Zhang ve ark., 2015c). Zhang ve arkadaşları, nitritin belirlenmesi için Ag/TiO₂/r-GO hibrit materyali kullanarak yeni bir elektrokimyasal sensör üzerinde çalışmışlardır (Zhang ve ark., 2015a). Son zamanlarda, dar bant aralığı, yüksek termal stabilite ve özel optik özelliklere sahip molibden disülfür (MoS₂) popüler bir araştırma malzemesi haline gelmiştir. Ayrıca grafene benzer 2D katmanlı yapı, MoS₂'ye geniş bir yüzey alanı ve yüksek iletkenlik özellikleri de sağlamaktadır (Zhao ve ark., 2013; Liu ve ark., 2018b). Ayrıca MoS₂, biyoalgılama için uzun vadeli dayanıklılık sağlar (Shu ve ark., 2020) ve aynı zamanda çoklu biyomoleküler etkileşimlerle doğal bağlanma yeteneklerini geliştirmek için farklı nanomateryallerle modifiye edilmiştir (Yagati ve ark., 2020). Zhang ve arkadaşları oda sıcaklığında benzen tespiti için basit bir hidrotermal yöntem kullanılarak sentezlenen Pd-TiO₂/MoS₂ üçlü nanokompozit rapor etmişlerdir (Zhang ve ark., 2018).

İndirgenmiş grafen oksit (rGO), GO'nun yapısındaki oksijen gruplarını azaltmak için kimyasal, elektrokimyasal (An ve ark., 2010), termal (Zhan ve ark., 2011) ve diğer yöntemler (Hikmah ve ark., 2019) kullanılarak işlenen bir grafen oksit (GO) formudur. Grafene benzer mekanik, optoelektronik veya iletken özelliklerden dolayı rGO, çok

çeşitli bilim ve teknoloji alanlarında yenilikçi uygulamalarda yer almaktadır (Tarcan ve ark., 2020). Bu uygulamalardan biri, belirli molekülleri tespit etmek için sensör tasarımıdır. Ayrıca, sensörlerin imalatı için yeni birleşik malzemeler, katalitik özellikler, iletkenlik, yüzey alanı ve biyouyumluluk gibi mevcut özelliklerini iyileştirmek için rGO ve metal ve/veya metal oksitler kullanılarak hazırlanabilir (Baccarin ve ark., 2017; Dhulkefl ve ark., 2020).

MoS₂, laboratuvar koşullarındaki kararlılığı nedeniyle biyoalgılama çalışmalarında tatmin edici uzun vadeli dayanıklılığa sahiptir (Kalantar-zadeh ve Ou, 2016). Ayrıca tabakalı yapısı, hem sensör hazırlama aşamasında gerekli yüzey işlevselleştirmesini hem de bant yapılarının algılama performansına göre düzenlenmesini sağlar (Shu ve ark., 2020). TiO₂, sensör uygulamalarında iyi biyouyumluluğa sahip tipik bir n-tipi yarı iletkenidir (Shetti ve ark., 2019). Boş TiO₂ ile karşılaştırıldığında, sensör yüzeyinin elektrokatalitik etkisini arttırmak için modifiye TiO₂ tercih edilir. TiO₂-ZnO, TiO₂-ZrO₂ ve TiO₂-MoS₂ gibi TiO₂'den oluşan farklı hibrit sistemlerin benzersiz özelliklere sahip gelişmiş hibrit malzemeler oluşturduğu bilinmektedir (Kubiak ve ark., 2018). rGO, elektron transfer kapasitesi ve yüzey alanı nedeniyle elektrokimyasal sensörlerde kullanım için uygun bir seçimdir. Tüm bu bilgiler ışığında, MoS₂-TiO₂ ve rGO'dan oluşan kompozit film ile modifiye edilmiş SPE elektrodunu kullanarak Ac algılama için ilk kez yeni bir elektrokimyasal sensör tasarladık. MoS₂-TiO₂/rGO/SPE, MoS₂-TiO₂ ve rGO'nun sinerjik etkisi nedeniyle Ac'yi elektrokimyasal olarak tespit etmek için seçici bir algılama yeteneği sergiledi. Ac tespiti için MoS₂-TiO₂/rGO/SPE'nin tekrarlanabilirliği, tekrarüretilebilirliği, doğrusal çalışma aralığı, tespit limiti ve kararlılığı incelendi. Ayrıca, mevcut sensör, pratik kullanım için insan idrarına ve ticari ilaç örneklerine uygun bir şekilde uygulandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Grafen

2.1.1. Grafen tarihi

Grafen günümüzde çok sık kullanılmakla birlikte grafenin özelliklerinin araştırılması 1930'lu yıllarına dayanmaktadır. İlk grafen çalışmaları Landau ve Peierls tarafından yapılmış ve 2 boyutlu kristalin yapısını açıklamışlardır.

1947 de P.R. Wallace grafitin band yapısı hesaplamıştır. Grafen'deki yük taşıyıcılarının ağırlıkları yokmuş gibi davranabildikleri bulunmuştur.

1957 yılında Linus Pauling grafenin yapısı ve özelliklerine yönelik çalışmalar yapmıştır.

2004 yılında Novoselov ve çalışma arkadaşları grafeni tek tabakların, pirolitik grafitin (HOPG) mekaniksel eksfoliasyonu yöntemi ile çalışmışlardır. Novoselov ve çalışma arkadaşlarına 2010 yılında bu çalışmalarından dolayı Fizik Nobel Ödülü verilmiştir (Novoselov ve ark., 2004). Sentezledikleri grafenin 2 boyutlu ve kristallerden meydana geldiğini bilim dünyasına duyurmuştur. 1980 yılına kadar karbonun 3 temel formu olduğu salıyordu. Sentezleme sonunda 2 boyutlu grafenden çok daha elektronik ve farklı özelliklere sahip olduğunu deneylerle ispatlamışlardır.

2.1.2. Grafenin yapısı

Grafen 1930 yıllarında Landau ve Peierls tarafından, iki boyutlu yapıda elde edilen ilk malzemedir. Bal peteği örgüsü şeklinde görünümü ile dikkatleri üzerine çekmeyi başaran yapı aslında gündelik hayatta kullandığımız kurşun kalem içindeki yapı olan grafitin başka bir formudur. Kurşun kalem içindeki grafit, grafenin üst üste gelmesi ile oluşmuştur. Grafit, karbon elementinin allotropundan sadece biridir. Karbonun diğer allotropları ise fulleren, karbonnanotüp, elmas ve amorfur (Arseven, 2011).

Grafitin üst üste gelen tabakaları ile oluşan grafenin bu yapısı, fiziksel ve kimyasal özelliklerini güçlendirmiştir. Kalınlığı 0.42 nm olan grafen çelikten 30 kat daha güçlüdür. Elektron taşıma özelliği çok yüksektir. Yüksek bir taşıyıcı konsantrasyonu ve mobilitesi olması elektrik akım hızını artırmaktadır. Bu özellikler grafene olan ilgiyi artırmıştır.

Grafenin sentez yöntemleri;

Epitaksiyel büyüme (Tetlow ve ark., 2014); tek kristal SiC'ün grafitlenmesi ve metal alttaşlar üzerinde büyütülmesi yöntemidir. İki farklı mekanizma kullanılarak gerçekleştirilen bu yöntemde biri karbidlerin ısı ile bozunması diğer, hidrokarbonların depozisyonu ile olmaktadır.

Kimyasal buhar biriktirme (CVD), aşağıdan-yukarıya üretim yöntemi olup kusursuz grafen katmanları oluşturmak için kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntemde grafen üzerine geçiş metalleri (nikel, paladyum, iridyum ve bakır) biriktirme işlemidir.

Grafit tabakalarından ayırma (Eksfoliasyon) (Jayasena ve Subbiah, 2011); yüksek safsızlıkta grafit kullanılarak grafen elde edilmesidir. Aradaki zayıf bağların kırılma esasına dayanmaktadır (An ve Choi, 2010; Bianco ve ark., 2013).

Hummers metodu; Grafit oksiti bazı yöntemler kullanarak grafene indirgenme esasına dayanmaktadır (Hummers Jr ve Offeman, 1958).

2.1.3. Grafenin özellikleri

Grafen çok ince bir yapıya sahiptir. sp^2 bağlı atomlar balpeteğine benzer düzlemsel bir yapı oluşturmuştur. Tek atomdan ibaret kalınlığa sahiptir. Bu sebeplerden kaynaklı gerçek anlamda ortaya konulan ilk 2-boyutlu son derece az hata içeren kristal malzemedir.

Grafit, sonsuz 2- boyutta sp^2 bağlarla olmuş hibrit karbon atomların 3-boyutlu olmak üzere üst üste gelmesiyle grafit yapı oluşur. Temel grafit ve karbon nanotüplerin kıvrılarak silindirik tüp halinde elde edilen yapı grafen malzemesinden ayrı bir yapı olarak üstün özellikler göstermiştir (Shao ve ark., 2010). Daha yüksek yüzey alanı, ultra-yüksek mekanik dayanım, ayarlanabilir elektronik bant aralığı, mükemmel ısı iletkenliği, oda sıcaklığında Hall-Etkisi ve ultra-yüksek elastisite gibi özelliklere sahip bir yapı elde edilmiştir.

Grafenin kullanım alanları; tek moleküllu gaz tespit sensörü, grafen transistörleri, entegre devre, şeffaf iletken elektrotlar, ultrakapasitörler, grafen biyo cihazlar ve antistatik kaplamalar ve şeffaf iletken malzemelerde sıkça karşımıza çıkmaktadır.

2.2. Grafen Oksit yapısı

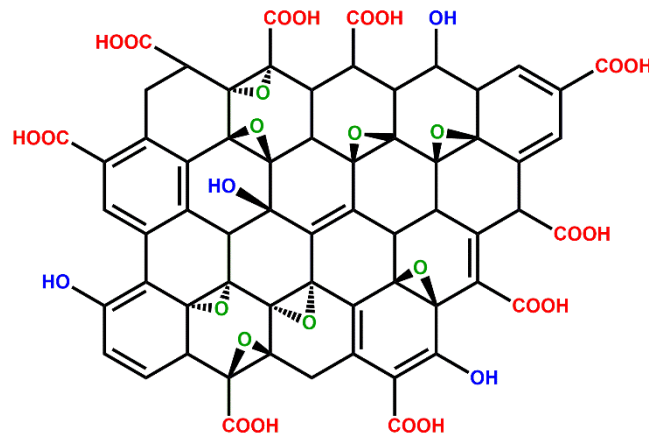
Grafen oksit (GO), grafitten farklı olarak karbon atomları oksijenli gruplarla sarılmış halidir. Grafitte uygulanan oksidasyon işlemi sonucunda fonksiyonel gruplar kazandırılmıştır. Oksidasyon işlemi tabakalar arası mesafeyi artırmakta ve hidrofilik özellik kazandırılmaktadır. Brodie, Staundenmaier, Offeman ve Hummers metodları ile kuvvetli asit ve oksidanlarla grafitin okside edilmesi ile sentezlenmektedir.

Hummers metodu ile sentezlenen grafen oksit, epoksi ve hidroksil fonksiyonel grupları grafit tabakasına yerleşmektedir. Su ve oksijen içeren gruplar tabakalar arasına girer ve tabakalar birbirinden uzaklaşır. Bu yöntemle, hidrofobik olan grafit, hidrofilik ve dağılma gösteren GO'ya dönüşmüş olmaktadır (Topçu, 2012; Zang ve ark., 2013; Ke ve ark., 2014; Zheng ve ark., 2015).

Grafen oksit çözücülerde kolay dağılır, şeffaf, yalıtkan ve üstün mekanik özelliklerine sahiptir. Hummer metodunda su ve oksijenin tabakalar arasına girerek hidrofilik özellik kazandığı grafen oksit sp^2 bağlarının kopmasından kaynaklı elektriksel özelliğinden yalıtkan özellik de kazandırılmıştır.

1859'da B.C. Brodie'nin grafitin reaktivitesi üzerindeki çalışmaları sonucunda grafitin yapısını keşfetmişlerdir. Bu çalışmada derişik nitrik asit (HNO_3) içerisinde grafit çözeltisine potasyum klorat ($KClO_3$) ekleyerek yapmıştır (Brodie, 1859). Brodie karbon, hidrojen ve oksijenden oluştuğunu belirlemiştir.

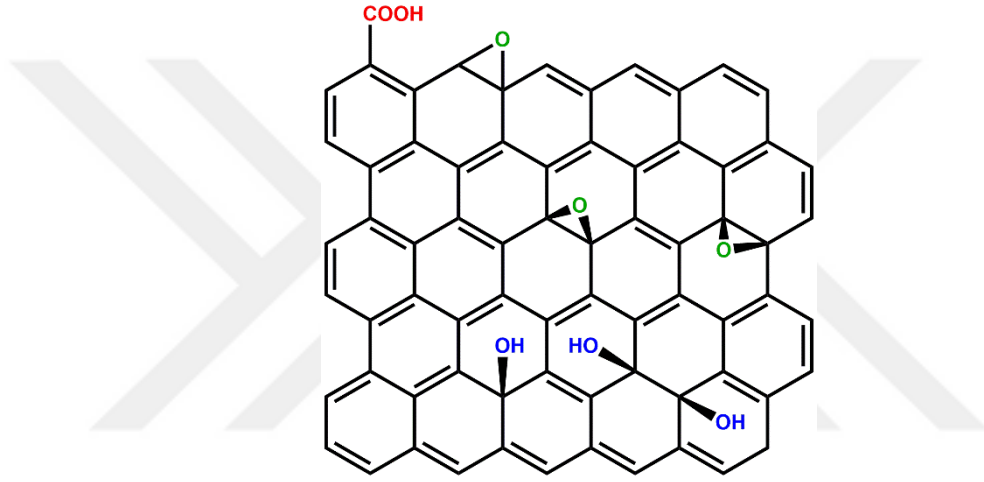
L.Staudenmaier, Brodie'in çözeltileri tek seferde eklediği gibi değil yavaş adımlarla ve katları şeklinde klorat eklemiştir. Ayrıca çözeltiye derişik sülfürik asit (H_2SO_4) eklemiştir. Bu çözeltiyi daha asidik hale getirmiştir. L.Staudenmaier'in yönteminden sonra Hummers ve Offeman kendi yöntemlerini geliştirerek GO eldesini daha güncel hale getirmiştir.



Şekil 2.1. Grafen oksit yapısı.

2.3. İndirgenmiş Grafen Oksit Yapısı

İndirgenmiş grafen oksit (rGO), GO'nun yapısındaki oksijen gruplarını azaltmak için kimyasal, elektrokimyasal, termal ve diğer yöntemler kullanılarak işlenen bir grafen oksit (GO) formudur. Grafene benzer mekanik, optoelektronik veya iletken özelliklerden dolayı rGO, çok çeşitli bilim ve teknoloji alanlarında yenilikçi uygulamalarda yer almaktadır. Bu uygulamalardan biri, belirli molekülleri tespit etmek için sensör tasarımlarında kullanılmaktadır. Ayrıca, sensörlerin imalatı için yeni birleşik malzemeler, katalitik özellikler, iletkenlik, yüzey alanı ve biyouyumluluk gibi mevcut özelliklerini iyileştirmek için rGO ve metal ve/veya metal oksitler kullanılarak hazırlanabilir.



Şekil 2.2. İndirgenmiş grafen oksit yapısı.

2.4. MoS₂-TiO₂/rGO Yapısı

Metal oksit yarı iletken sensörler, küçük boyut, yüksek hassasiyet, kararlılık ve entegrasyon basitliği avantajlarından dolayı sensörler için önemli bir aday haline gelmişlerdir (Zhang ve ark., 2018). Tipik n- tipi yarı iletkenlerden biri olan titanyum dioksit (TiO₂), iyi biyouyumluluk, yüksek iletkenlik ve düşük maliyeti nedeniyle biyosensörler veya elektrokimyasal sensör gelişimi için oldukça tercih edilmektedir (Zhang ve ark., 2015a). Zhang ve arkadaşları, nitritin tespiti için Ag/TiO₂/r-GO hibrit materyali temel alan yeni bir elektrokimyasal sensör çalışmışlardır (Zhang ve ark., 2015c). Son zamanlarda, molibden disülfid (MoS₂), dar bant aralığı, yüksek termal stabilite ve özel optik özellikleri nedeniyle önemli ölçüde araştırılmıştır (Liu ve ark., 2018a). Ayrıca MoS₂, grafene benzer 2 boyutlu katmanlı (lamellar) yapısından dolayı

geniş bir yüzey alanı ve yüksek iletkenliği olan ümit verici bir malzeme olarak kabul edilmektedir (Zhao ve ark., 2013; Liu ve ark., 2018a).

2.5. Parasetamol'ün Tarihi ve Yapısı

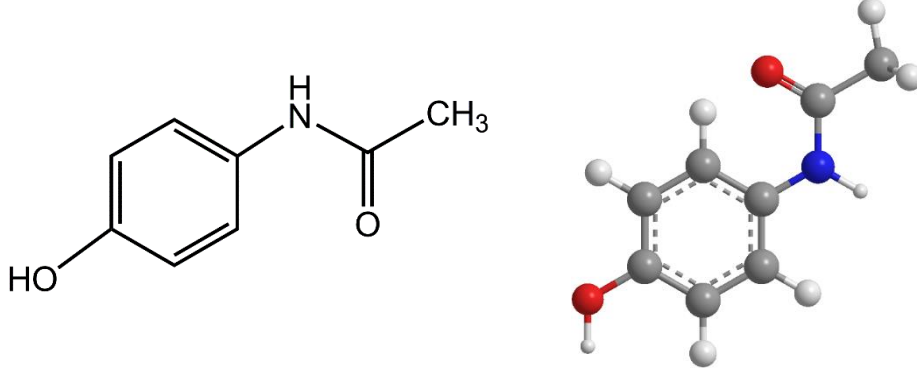
Harmon Northrop Morse tarafından 1877 yılında ilk defa sentezlenen parasetamol, 1887'de Von Mering tarafından klinik kullanımını başlatmıştır (Bertolini ve ark., 2006). 1950 yıllarında yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. 4-asetamidofenol ($C_8H_9NO_2$) genel olarak parasetamol (Asetaminofen) adı ile bilinmektedir ve görünümü beyaz kristal toz şeklindedir. Suda çözünürlüğü 20 °C'de 14 mg/mL olan parasetamol, suda az çözünür, alkol içerisinde serbestçe çözünür, metilen klorürde ise çok az çözünen bir asittir (Ajith ve ark., 2007; Saito ve ark., 2010). Parasetamolün oral dozu yetişkinler ve çocuklarda değişmektedir. Erişkinlerde 500-1000 mg (gerekirse 4-6 saatte bir tekrarlanır) dozunda verilir ve en yüksek doz 4 g'dır (olağan dışı durumlarda doz azaltılır). Çocuklarda ise 20-30 mg/kg dozu verilebilir. Bu doz sınırlarını Dünya Sağlık Örgütü'nün bir yayınında bildirilmiştir (Kayaalp ve Farmakolojisinin, 2009). Oral biyoyararlanımı %60-89'dur. Oral uygulamadan sonra %25'i karaciğerde emilir (Bertolini ve ark., 2006).

Kullanımı oldukça geniş olan parasetamol (N-asetil-p-aminofenol), artralji, nevralji, soğuk algınlığı, diş ağrısı, baş ağrısı, kas, eklem, orta kulak, sinüzit ağrısı romatizmal hastalıkların tedavisinde ağrı kesici olarak kullanılmaktadır (Arseven, 2011).

Parasetamol genellikle aspirin, setirizin, tramadol ve kodein gibi diğer ilaçların varlığında kullanılır. Parasetamolün kodein ile kombinasyonları, tek başına parasetamole kıyasla analjezide önemli bir artışa neden olur ve Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri Farmakopesinde antipiretik bir ilaç olarak listelenmiştir (Hasanpour ve ark., 2018).

Kanser ağrısı ve postoperatif ağrı ile ilişkili ağrının giderilmesinde dünya çapında kullanılan etkili ve önemli bir analjezik ajandır (Yin ve ark., 2011). Terapötik konsantrasyon aralığında parasetamol, karaciğer tarafından parasetamol-glukuronid (%47-62) ve parasetamol-sülfat (% 25-36) olarak ana metabolitler olarak metabolize edilir ve ardından yetişkinlerde böbrek yolu ile emilir (Pacifici ve Allegaert, 2015). Yüksek dozlar ve parasetamolün kronik kullanımında ya da alkol ve diğer ilaçlarla birlikte kullanılması cilt döküntülerine, karaciğer bozukluklarına, nefrotoksositeye ve pankreas iltihabına neden olabilmektedir (Prabakar ve Narayanan, 2007). 750 mg/kg dozundaki parasetamolün tiroid dokusu üzerinde kullanım süresine bağlı olarak hasar

verici etkisi olduğu belirlenmiştir (Eren ve ark., 2017). Önerilen dozlarda yan etkisi yoktur ancak aşırı doz karaciğer ve böbrek hasarına neden olabilmektedir (Mazloun-Ardakani ve ark., 2012). Hamilelik sırasında parasetamol kullanımı bebekte astım riskini artırabilir (Eyers ve ark., 2011).



Şekil 2.3. Parasetamol'ün iki boyutlu ve üç boyutlu kimyasal yapısı.

Tablo 2.1: Parasetamol'ün kimyasal ve fiziksel özellikleri

IUPAC ismi	<i>N</i> -(4-hidroksifenil)asetamid
Diğer isimleri	Asetoaminofen
Molekül formülü	C ₈ H ₉ NO ₂
Molekül ağırlığı	151.17 g/mol
Yoğunluk	1,263 g/cm ³
Erime noktası	169 °C
Çözünürlük (suda)	14 mg/mL suda (20 °C)

3. KİMYASAL SENSÖRLER

3.1. Kimyasal Sensör Tanımı ve Tarihi

Kimyasal sensör için IUPAC tarafından şu tanım yapılmıştır; kimyasal bileşiklere ya da iyonlara seçici ve tersinir cevap veren ve elektriksel sinyaller oluşturan cihazlardır (Cammann ve ark., 1991).

Kimyasal sensörler tarihte ilk olarak 1950 yılların ortasında bir ameliyat sırasında karşımıza çıkmıştır. L.C. Clark bir ameliyat sırasında kanın oksijen miktarını elektrot ile izlemiştir. Ardından 1962 yılında Clark ve Lyons, 1967’de Updike ve Hick tarafından ilk biyosensör örnekleri karşımıza çıkmıştır. İlk biyosensörde glukoz tayinine yönelik glukoz oksidaz enzim elektrotları olmuştur. Daha sonraki yıllarda da enzimlerin yanında biyokimyasal bileşenlerin kullanılmasıyla değişik tipte birçok sensör hazırlanmıştır.

İlk ticari pH elektrodu Beckman firması 1935’de satışa çıkarmıştır. Kimyasal sensör buluşları 1966’da iyon seçici elektrotların geliştirilmesi ile devam etmiştir. 1967 yılında potasyum iyonu sensörü kimyasal sensörler arasına katılmıştır (Cammann ve ark., 1991).

3.2. Kimyasal Sensörler ve Sınıflandırılması

Yoğunlaşma, içerik, oksidasyon/redaksiyon, reaksiyon hızı, pH miktarı gibi kimyasal değerlerin ölçüldüğü sensör türleridir.

3.3. Elektrokimyasal Sensörler

3.3.1. Kondüktometrik sensörler

Kondüktometrik sensörler, iletkenlik veya öz direnç ölçümüne dayanmaktadır. Bu tip sensör, istenen analite maruz kaldığında kapasitansını değiştiren bir kapasitör içerir. Sensörün kapasitansı, polimerler veya diğer izolatörler gibi seçici olarak emici bir malzeme nedeniyle değişir. Bu emici malzemeler, kapasitörün dielektrik tabakası olarak görev yapar ve bunların geçirgenliği analite maruz kaldıkça değişir. Bu sensörler genellikle nemin yanı sıra karbondioksit ve uçucu organik bileşiklerini saptamak için

kullanılır (Patel ve ark., 2003). Nem sensörü durumunda, dielektrik katman suya duyarlı bir polimer içerir (Lazarus ve Fedder, 2011).

3.3.2. Potansiyometrik Sensörler

Potansiyometrik sensörler, gerilim ölçümüne dayanmaktadır. Analitlerin konsantrasyonunu ölçmek için, elektrik ve iyonik akım kombinasyonunun kapalı bir devrede akması gerekir.

3.3.3. Amperometrik Sensörler

Amperometrik sensörler, akım ölçümüne dayanmaktadır. Bu sensörlerin, toprakta ve yeraltı sularında uçucu organik bileşiklerin tespiti, madenlerin tespiti ve kanda analit tespiti gibi geniş bir uygulama yelpazesinde etkili olduğu gösterilmiştir (Brotherton ve Wheeler, 2012).

3.4. Kimyasal Sensörlerin Genel Tasarım Prensipleri

3.5. Performans Parametreleri

Kimyasal sensörlerde hassas ölçüm için temel kriterler gereklidir. Bu kriterlerin en önemli olanları aşağıda verilmiştir.

3.5.1. Seçicilik

Bir sensörün seçiciliği, sensörün cevabı sadece belirlenen girişim maddesine karşı hazırlanan hedef analite karşı duyarlı olmalıdır. Seçicilik, bir sensörün bir dizi başka kimyasal tür veya müdahalenin varlığında bile hedef analiti tespit etme yeteneği olarak tanımlanır. Tüm elektrokimyasal sensörler yüksek derecede seçicilik sergiler.

3.5.2. Duyarlılık

Duyarlılık, ölçüm ortamına eklenen analit konsantrasyonları ile elde edilen sinyal değerleri arasındaki kalibrasyon eğrisinin eğimi olarak tanımlanır. Bu eğrinin eğiminin büyüklüğü sensörün duyarlılığının bir ölçüsüdür.

3.5.3. Doğrusallık

Doğrusal aralık, bir sensörün iyi çalıştığı maksimum ve minimum değer aralığıdır. Genellikle sensörler bu aralığın dışında da iyi çalışır ancak özel veya ek kalibrasyon gerektirir.

3.5.4. Gözlenebilme Sınırı

Sensörün, optimum koşullarda hazırlanan örnekteki varlığını tespit etmek için en küçük analit konsantrasyonuna gözlenebilme sınırı denir. En küçük analitik sinyali, ortalama tanık sinyali ve tanığın standart sapma sinyaline bağlıdır. (Türkmen, 2015)

Sensörün gözlenebilme sınırı (LOD) ise $3SD/m$ kriterine göre hesaplanır (Villalonga ve ark., 2012). Bu kriter gere,

SD : Sensörün analite karşı verdiği DPV cevaplarının standart sapması,

m : Analit tayini için sensör kalibrasyon grafiğinin eğimini göstermektedir.

3.5.5. Tekrarlanabilirlik

Tekrarlanabilirlik, bir sensörün aynı ortama tekrar yerleştirildiğinde bir ölçümü tekrarlama yeteneğidir.

3.5.6. Tekrar üretilebilirlik

Benzer şekilde hazırlanan farklı sensörlerden elde edilen deney verilerinin birbiriyle uyumlu olmasını ifade eder. Analite karşı aynı özelliklere sahip farklı elektrotlar ile aynı derişimde analit kullanılmasıyla yapılan denemelerde elde edilen

sonuçların aynı olması sensörün tekrarlanabilirliğini yani kesinliğini göstermektedir (Türkmen, 2015).

3.5.7. Kararlılık

Bir sensörün kararlılığı yeterli koşullar sağlandıktan sonra sensör ile belirli bir zaman aralığında ne kadar ölçüm yapılabileceğinin tespit edilmesidir. Kararlılık sensörlerin ömrü hakkında bilgi vermektedir. Kararlılığın yüksek olması sensörün ne kadar sayıda ölçüm yaptığını göstermektedir.

3.5.8. Raf ömrü

En çok arzu edilen sensörler, test edildiğinde veya çeşitli koşullar ve ortamlar altında kullanıldığında özelliklerini koruyanlardır, yani sayısız zorlu koşullarda çalışabilenlerdir.

Bir sensörün normal çalışabilme koşullarında hassasiyetini koruyabildiği kadar uzun kullanım ömrüne sahip olmasıdır. Sensörün kullanım ömrünü kalibrasyon sıklığı, kararlılık, tekrarlanabilirlik gibi parametreleri de etkilemektedir.

4. KAYNAK ARAŞTIRMASI

İlaç etken madde olarak kullanılan Parasetamol, dünya tarihinde ilk ilaç etken maddelerinden biri olarak görülmektedir. Kullanımı oldukça geniş olan Parasetamol; soğuk algınlığı, diş ağrısı, baş ağrısı, kas, eklem, orta kulak, sinüzit ağrısı romatizmal hastalıkların tedavisinde ağrı kesici olarak kullanılmaktadır. Hamilelik sırasında parasetamol kullanımı bebekte astım riskini artırabilir (Andersen ve ark., 2012).

Parasetamol ile ilgili yapılan çalışmalarda Parasetamolün karaciğer ve böbrek hasarı üzerinde durulmuştur. Parasetamol'ün doz aşımında kullanıldığında insanların olumsuz yönde etkilendiği, insanlarda karaciğer, böbrek hasarına, bebeklerde astım riskini arttırdığı ve hatta organ iflasına neden olduğu belirtilmektedir.

Aşağıda elektrokimyasal teknikler kullanılarak yapılan çalışmalarda sensör hazırlama metodu, kullanılan elektrokimyasal teknikler ve sensörün analitik performansı hakkında özet bilgi sunulmuştur.

Bu çalışma, parasetamol (AP) tayini için elektrokimyasal sentez yoluyla Çok Duvarlı Karbon Nano-Tüp (MWCNT)/ZnO/Au nanopartiküllerini, Camsı Karbon Elektrotu (GCE) kullanarak Parasetamol tayini yapılmış ve Alan Emisyonlu Taramalı Elektron Mikroskop (FESEM) ile karakterize edilmiştir. Sonuçlar Au nanopartiküllerinin MWCNT'ler üzerindeki gömülü ZnO nanokürelere iyi sabitlendiğini göstermiştir. Modifiye edilmiş elektrot, boş bir elektrotla kıyasla AP akımına karşı akım yanıtında yaklaşık 47 kat artış olduğu gözlemlenmiştir. Optimum koşullar altında elektrot, Kare Dalga Voltametri (SWV) yöntemini kullanarak 0,05-20 μM arasındaki konsantrasyonlarda Parasetamol, 9 nM tespit limiti ile doğrusal bir sonuç göstermiştir. Farmasötik numunelerde Parasetamol tayininin iyi bir duyarlılık ve seçicilik gösterdiği tespit edilmiştir (Kenarkob ve Pourghobadi, 2019).

Asetaminofenin voltametrik tayini için karbon pastası elektrodunun indirgenmiş grafen oksit-gümüş nanokompozit (RGO-Ag/CPE) ile modifikasyonuna dayanan bir elektrokimyasal sensör hazırlanmıştır. Elde edilen ürünlerin morfolojisi ve yapısı, Geçirimli Elektron Mikroskopu, X-ışını kırınımı ve kızılötesi spektroskopisi ile karakterize edilmiştir. Asetaminofenin ortaya çıkan modifiye elektrot üzerindeki elektrokimyasal davranışları dönüşümlü voltametri ve diferansiyel puls voltametri ile araştırılmıştır. Diferansiyel puls voltametri, tepe akımının asetaminofen konsantrasyonunun artmasıyla doğrusal olarak arttığını göstermiş. Optimum şartlar altında asetaminofene karşı hazırlanan sensörün 5,0-480,0 μM konsantrasyon aralığında lineer DPV cevapları

gösterdiği belirlenmiştir. Gözlenebilme sınırı ise 0,18 μM olarak bulunmuştur. Bu elektrot, ticari bir tablette asetaminofenin belirlenmesinde iyi ve tatmin edici sonuçlar elde edilmiştir (Tavakolian ve Tashkhourian, 2016).

2019 yılında yapılan başka bir çalışmada $\text{Ag/MnO}_2\text{@RGO}$ üçlü nanokompozit bazlı elektrokimyasal sensörün, asetaminofen (ACTP) elektrokimyasal tespiti yapılmıştır. $\text{Ag/MnO}_2\text{@RGO}$ üçlü nanokompozit, ACTP algılamasında oldukça avantaj sağlamıştır. Sentezlenen nanomateriyalin yapısal ve morfolojik özellikleri XRD, FTIR, FE-SEM, HR-TEM, EDX ile incelenmiştir. Karakterizasyon sonucunda geniş yüzey alanı ve çok sayıda elektroaktif alan olduğu tespit edilmiştir. ACTP'nin belirlenmesi için üretilmiş $\text{Ag/MnO}_2\text{@RGO}$ üçlü nanokompozit modifiye perde baskılı karbon elektrodunun elektrokimyasal özellikleri ve katalitik davranışı elektrokimyasal empedans spektroskopisi, dönüşümlü voltametri ve diferansiyel puls voltametri kullanılarak tespit edilmiştir. Diferansiyel puls voltametrisinin (DPV) sonuçlarına göre, geliştirilen asetaminofen sensörünün 0,0122 μM 'lık doğrusal çalışma aralığında, 0,014-1810 μM 'lık lineer aralığında, 4,144 $\mu\text{A } \mu\text{M}^{-1} \text{ cm}^{-2}$ duyarlılığında tepki gösterdiği tespit edilmiştir. Sensörün uygulanabilirliği, gerçek asetaminofen tablet numunesinde ve insan idrar numunesinde incelenmiştir (Keerthi ve ark., 2019).

2018 yılında yapılan çalışmada camsı karbon elektrot üzerine modifiye edilmiş Pd/rGO'de Au nanopartiküllerinin elektrota yerleştirilmesiyle hazırlanan nanohibritli elektrokimyasal sensör tabanı oluşturulmuş. Hazırlanmış nanohibritin morfolojileri ve mikro yapıları, X-ışını fotoelektron spektroskopisi, taramalı elektron mikroskobu ve Kızılötesi spektroskopi ile karakterize edilmiştir. Bu nanohibritli elektrokimyasal sensör tabanı ile parasetamol ve 4-aminophenol tayini yapılmıştır. Lineer aralık parasetamol için 1,00–250,00 μM , 4-aminophenol için ise 1,00–300,00 μM olarak bulunmuştur. Tespit limiti parasetamol için 0,30 μM , 4-aminophenol için ise 0,12 μM şeklinde ölçülmüştür (Wang ve ark., 2018).

2017 yılından yapılan çalışmada MoS_2 ve TiO_2 birleştirilerek fotoelektrokimyasal (PEC) performansa sahip yapı elde edilmiştir. Kompozitin morfolojisini ve bileşimini araştırmak için çeşitli spektroskopik ve mikroskobik yöntemler kullanılarak karakterize edilmiştir. Kompozitin elektriksel iletkenliğini göstermek için elektrokimyasal empedans spektroskopisi yapılmıştır. Glikoz oksidazın (GOx) glukoza biyoaktivitesi, hava ile doyurulmuş solüsyonda dönüşümlü voltametri ile doğrulanmıştır. MoS_2 - TiO_2 kompozit modifiye ITO elektrotu üzerinde GOx hareketsizleştirilerek bir PEC biyosensör

üretimiştir. PEC glikoz biyosensörü 0,1–10,5 mM'lik lineer aralık, 0,81 mA mM⁻¹ hassasiyet ve 0,015'lik bir algılama limitleri ölçülmüştür (Liu ve ark., 2017).

2018 yılında musluk suyu, tarla suyu ve kanal suyu örneklerinde fenitrotiyonun belirlenmesi için verimli, oldukça hassas ve seçici bir elektrokimyasal sensör geliştirilmiştir. Sentezlenen indirgenmiş grafen oksit (RGO) ve molibden sülfür (MoS₂) - Au, sensör hassasiyetini iyileştirmek için sinerjik güçlendirme etkileri kullanılmıştır. RGO/MoS₂-Au kompozitinin geliştirilmesini ve ZrO₂'nin başarılı elektro-birikimini gösteren elektrokimyasal empedans spektroskopisi ile karakterize edildimiştir. Doğrusallık, duyarlılık, seçicilik, tekrar üretilebilirlik, yenilenme ve kararlılık dahil olmak üzere sistematik yöntem doğrulaması gerçekleştirilmiş. Akım, 2,2 ng mL⁻¹ saptama sınırı ile 5,0 ila 600 ng mL⁻¹ fenitrotiyon konsantrasyonu ile doğrusal olarak ilişkilendirmiş. Geliştirilen elektrokimyasal sensör, gerçek su numuneleri analizinde tatmin edici performans göstermiştir (Qi ve ark., 2018).

2017 yılında asetaminofen ve ofloksasinin ultra hassas elektrokimyasal algılaması için SH-β-siklodekstrin işlevselleştirilmiş altın nanopartiküller / indirgenmiş grafen oksit (SH-β-CD/AuNPs/rGO) nanohibritlere dayalı yeni bir elektrokimyasal sensör geliştirildi. Bir SH-β-CD/AuNPs/rGO nanohibritler ile modifiye edilmiş camı karbon elektrot (GCE) elektrokimyasal sentezle başarıyla üretilmiştir. SH-β-CD/AuNPs / rGO / GCE'nin morfolojisi ve yapısı, SEM ve FT-IR ile araştırılmıştır. SH-β-CD/AuNPs/rGO/GCE hazırlama koşulları ve asetaminofen ve ofloksasin belirlenmesi için koşullar ayrıntılı olarak araştırmıştır. Optimize edilmiş koşullar altında, diferansiyel puls voltmetrisi sonuçlarına göre Asetaminofen'in 0,05-100 µM ve ofloksasin 0,01–10 µM lineer aralığı, asetaminofen ve ofloksasin gözlemlenebilme sınırları sırasıyla 0,03 µM ve 0,008 µM (S/N=3) ölçülmüştür. Bu sensör, farmasötik formülasyonlarda ve insan idrar örneklerinde asetaminofen ve ofloksasin konsantrasyonlarını tespit etmek için başarıyla kullanılmıştır. Sonuçlar, SH-β-CD/AuNPs/rGO nanohibritlerinin elektroanalitik sensör için potansiyel bir uygulamaya sahip olduğunu göstermektedir (Jiang ve ark., 2017).

2017 yılında yapılan diğer bir çalışmada GCE elektrot kullanılmıştır. GCE üzerine CTS (chitosan film), rGO ve CB (karbon siyahı) modifiye edilmiştir. Nanomalzemelerin CTS ile kombinasyonu kararlı bir dağılım sağladı ve elektroaktif katman olarak başarıyla kullanılmıştır. Nicholson yöntemi ve önerilen RGO-CB-CTS/GCE ile dönüşümlü voltametri ile elde edilen sonuçlar kullanılarak $5,6 \times 10^{-3} \text{ cm s}^{-1}$ heterojen elektron transfer hızı sabiti (k_0) elde edilmiştir. Önerilen elektrot, dopamin (DA) ve parasetamolün (PAR) eşzamanlı belirlenmesi için uygulandı. Kare dalga voltametri kullanan DA, 0,25 V'de ve

0,50 V'de PAR'a karşı Ag/AgCl'de (3,0 mol L⁻¹ KCl) bir anodik pikler sergilemiştir. Elde edilen analitik eğriler DA ve PAR için sırasıyla $3,2 \times 10^{-6}$ ila $3,2 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹ ve $2,8 \times 10^{-6}$ ila $1,9 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹ doğrusal çalışma aralığı. DA için $2,0 \times 10^{-7}$ ve PAR için $5,3 \times 10^{-8}$ mol L⁻¹ gözlenebilme sınırları ölçülmüştür. Geliştirilen sensör, basit hazırlık, kullanılan nanomalzemelerin düşük maliyeti ve hızlı yanıt gibi avantajlar sunmuştur. Ayrıca biyolojik numunelerde DA ve PAR tayinlerinde başarıyla uygulanmıştır (Baccarin ve ark., 2017).

2019 yılında yapılan çalışmada askorbik asidi (AA) hızlı ve tekrarlanabilir davranışları tespit etmek için oldukça hassas ve seçici amperometrik sensör tasarlanmıştır. Bu sensör, TiO₂/rGO nanokompoziti ile modifiye edilmiş camı karbon elektrotunu (GCE) tasarlanmıştır. GCE yüzeyine sabitlenen nanopartiküllerini XRD, FTIR-Raman, SEM-EDS ve TEM ile karakterize edilmiştir. Dönüşümlü voltametri ve elektrokimyasal empedans spektroskopisi ile boş GCE, TiO₂/GCE ve TiO₂/rGO/GCE elektrokimyasal aktiviteleri ölçülmüştür. AA konsantrasyonunun doğrusal aralığı 1,061 μ A μ M⁻¹ cm⁻², gözlemlenebilme sınırı (LOD) 1,19 μ M ölçülmüştür. Tasarlanan sensör elektrot, glikoz, dopamin, sitrik asit veya ürik asit türlerinin varlığında benzersiz elektrokimyasal stabilite, tekrarlanabilirlik ve yüksek seçicilik göstermiştir. TiO₂/rGO nanokompozit ile modifiye edilmiş GCE, ticari olarak temin edilebilen bir C vitamini takviyesine karşı kabul edilebilir tespit sonucu vermiştir (Harraz ve ark., 2019).

Bu çalışma, TiO₂-Ag/PPy nanokompozit modifiye camı karbon elektroduna (GCE) dayalı yeni bir elektrokimyasal sensör (TiO₂-Ag/PPy/GCE) kullanarak tiramin (TA) tayinini içermektedir. Hazırlanan sensör için lineer aralık $4,10 \times 10^{-8}$ ile $3,06 \times 10^{-6}$ M konsantrasyon aralığında elde edilmiştir (Erdogan ve ark., 2018).

Tarımsal sulamanın hızla genişlemesi ve sıkı çevre koruma faaliyetleri nedeniyle yer altı sularında pestisitlerin tayini çok önemli bir araştırma alanı haline gelmiştir. Metil paratasyon tayini için enzim kullanmaksızın bir elektrokimyasal sensör tasarlanmış ve tasarlanan bu sensörde camı karbon elektrot CuO-TiO₂ hibrit nanokompozit ile modifiye edilmiştir. Dönüşümlü voltametri ve diferansiyel puls voltametri teknikleri kullanılarak hazırlanan sensörün 0-2000 ppb konsantrasyon aralığında metil paratasyon tayinine izin verdiği belirlenmiştir. Gözlenebilme sınırı (LOD) ise 1,21 ppb seviyesinde belirlenmiştir (Tian ve ark., 2018).

2018 yılında yapılan bir başka çalışmada, MoS₂QD'ler ile 3D yapısal RGO birlikte çalışılan kompozit malzeme GCE elektrotu ile enzimatik olmayan bir hidrojen peroksit (H₂O₂) sensörü geliştirilmiştir. Kompozitlerin yapısını ve özelliklerini X-ışını

fotoelektron spektroskopisi ile karakterize edilmiştir. Modifiye edilmiş GCE elektrokimyasal H_2O_2 sensörünün geniş bir lineer aralığı (0,01-5,57 mM), gözlenebilme sınırı (1,90 mM) ve uzun süreli kararlılığı (18 gün) tespit edilmiştir (Lin ve ark., 2018)

Bu çalışmada, epinefrin tayini için grafen oksit (GO) ve EDDPT ile modifiye edilmiş karbon past elektrotuna (CPE) dayılı bir elektrokimyasal sensör tasarlanmıştır. Modifiye edilmiş elektrot, EP'nin elektrokimyasal davranışı fabrikasyon elektrot üzerinde döngüsel voltametri (CV) ve diferansiyel puls voltametri (DPV) yöntemleri ile incelenmiştir. EDDPT/GO/CPE sensörü ve diferansiyel puls voltametrisi kullanılarak EP için doğrusal aralık ve algılama sınırı sırasıyla 1,5-600,0; 1 M ve 0,65; 1 M (3SD/m'ye dayalı olarak) olarak ölçülmüştür. İlaç örneğinde EP'nin belirlenmesi ve insan serum solüsyonlarında epinefrin (EP), asetaminofen (AC) ve dopamin (DA) tayini için seçici bir elektrokimyasal sensör olduğu ortaya konmuştur (Tezerjani ve ark., 2017).

Bu çalışmada, 3DCu₂O–ZnO NPs/PPy/RGO üç boyutlu gözenekli kompozit malzemesi GCE üzerine modifiye edilerek; askorbik asit (AA), dopamin (DA), parasetamol (PAR) ve triptofanın (TRP) eşzamanlı voltametrik tayini için kullanılmıştır. Nanokompozitin morfolojisi ve yapısı, alan emisyonu taramalı elektron mikroskobu (FE-SEM), Fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisi (FTIR), X-ışını kırınımı (XRD) ve X-ışını fotoelektron spektroskopisi (XPS) ile karakterize edilmiştir. Ölçümler, döngüsel voltametri (CV) ve diferansiyel puls voltametri (DPV) yöntemleri ile yapılmıştır. Optimize edilmiş bir 3DCu₂O–ZnO NPs/PPy/RGO/GCE ile modifiye edilmiş elektrot, geniş bir yüzey alanına sahip olduğu ortaya konmuştur. AA, DA, PAR ve TRP sırası ile 0,08 ila 475 mM, 0,04 ila 420 mM, 0,033 ila 400 mM ve 0,053 ila 480 mM arasında doğrusal çalışma aralığında yüksek seçicilik sergilemiştir. AA, DA, PAR ve TRP için sırasıyla 0,024 mM, 0,012 mM, 0,010 mM ve 0,016 mM (S/N=3) gözlenebilme sınırları ölçülmüştür. Bu geliştirilen elektrokimyasal sensör gerçek insan kanı serum örneklerinde belirlenmesi için başarıyla gerçekleştirilmiştir (Ghanbari ve Bonyadi, 2018).

Bu çalışmada, indirgenmiş grafen oksit (rGO) üzerine molibden disülfür (MoS₂) nanosferlerini ve polianilin (PANI) birleşmesine dayalı üç boyutlu nanoyapılı bir kompozit yapı hidrotermal işlemle elde edilmiştir (3D MoS₂-PANI/rGO). 3D MoS₂-PANI/rGO nanokompozit sadece iyi işlevsellik ve biyo afinite sergilemediği, aynı zamanda yüksek elektrokimyasal katalitik aktivite sergilediği tespit edilmiştir. Bu nedenle, geliştirilen 3D MoS₂-PANI/rGO nanokompozit, küçük biyomolekülleri, yani askorbik asit (AA), dopamin (DA) ve ürik asit (UA) eşzamanlı olarak tespit etmek için algılama platformu olarak kullanılabilmiştir. Diferansiyel puls voltametri (DPV)

ölçümlerinden AA, DA ve UA'in sırasıyla, 50 mM ila 8,0 mM, 5,0 ila 500 mM ve 1,0 ila 500 mM lineer aralıklar ve 22,20, 0,70 ve 0,36 mM duyarlılık göstermiştir. Ayrıca, 3D MoS₂-PANI/rGO bazlı elektrokimyasal sensör AA, DA ve UA'e yönelik yüksek seçicilik, iyi tekrarlanabilirlik ve kararlılık sergilemiştir. 3D MoS₂-PANI/rGO'ya dayalı mevcut algılama stratejisi, elektroaktif biyomoleküllerin iz tespitinde iyi bir güvenilirlik önermektedir (Li ve ark., 2019).

2016 yılında yapılan bir çalışmada parasetamol kullanımının insan vücudundaki etkilerden bahsetmiştir. Amerika Birleşik Devletleri ve İngiltere'de akut karaciğer yetmezliğinin en yaygın nedenleri arasında parasetamol toksisitesi olduğunu ortaya koymuştur (Bernal ve ark., 1998; Gyamlani ve Parikh, 2002). İlaç etken maddesi olan parasetamol sadece periferik dokularda COX-1 ve COX-2 inhibisyonu yapar. Buna ek olarak antioksidan etki yaptığı da ortaya konmuştur (Orhan ve Şahin, 2001). Merkezi sinir sisteminde prostaglandin sentezini inhibe ederek etki gösterir (Howland ve ark., 2006). Bu çalışmada parasetamolün sadece karaciğer, merkezi sinir sistemine değil aynı zamanda tiroid bezine de hasar verdiği ortaya çıkmıştır. Daha önceki çalışmalarda tiroid beziyle ilgili farklı ajanlarla yapılan çalışmalarda hasar oluşumu gözlenmesine rağmen, tiroid doku histolojisi üzerine parasetamolün etkisi hakkında yeterli çalışma bulunamamıştır. Farklı ajanlarla yapılan çalışmalarda tiroid bezinin histolojik incelemesi sonucunda kolloidal ve foliküler yapıda bozulma, epitelde dökülme, hücre yüksekliğinde ve büyüklüğünde değişiklik, folikül duvarında kıvrılma ve intrasitoplazmik vakuol oluşumu, tiroid bezinde azalmış fonksiyonu işaret eder tarzda foliküllerde genişleme, bağ dokusunda artış ve ödem gözlenmiştir (Kükner ve ark., 2002; Kuruş ve ark., 2009; Bozoğlu, 2013). Bu yapılan çalışmada ise yüksek dozda parasetamolün tiroid dokusundaki etkilerini açıklamış, parasetamolün tiroid bezi folikül epiteli hücreleri üzerindeki etkilerinin yanında analjeziklerin bilinçsizce kullanımının doğuracağı tiroid bezine verdiği hasarı rapor etmişlerdir (Eren ve ark., 2017).

2019 yılında yapılan bir çalışmada Parasetamol (PC) varlığında tapentadol hidroklorür (TP) tayini için kullanılan sensör olarak seçici ve hassas bir voltametrik sensör olarak grafen modifiye elektrot (GME) uygulanmıştır. Bu çalışmada dönüşümlü voltametri (CV), diferansiyel puls voltametri (DPV) ve kronoamperometri teknikleri kullanılmıştır. Deneysel parametreler, zaman, pH ve tarama hızı incelenmiş ve optimize edilmiştir. CPE ile karşılaştırıldığında, GME'nin 0,82 V'de TP'nin oksidasyonuna doğru uygun elektron transfer kinetiği ve elektrokatalitik aktivite sergilediğini gösteren akım sinyalinde bir artış gözlemlenmiştir. Doğrusal aralık Britton-Robinson'da 17,0-136,3 ng

mL^{-1} bulunmuştur. LOD ve LOQ hesaplanmıştır ve sırasıyla 5,48 ve 16,45 ng mL^{-1} bulunmuştur. Önerilen yöntem, farmasötik numunelerde ve eklenmiş insan idrarı numunelerinde TP tayini için başarıyla kullanılmıştır. Önerilen sensör, TP'nin klinik analizi, kalite kontrolü ve rutin tayini için son derece uygunmuştur (Manal ve ark., 2019).

Bakır ferrit-bakır oksit ($\text{CuFe}_2\text{O}_4\text{-CuO}$) nanopartikülleri CPE elektrot üzerine modifiye edilerek yeni bir sensör geliştirilmiştir. Daha sonra, asetaminofen (AC) ve kodeinin (CO) oksidasyonuna etkili bir elektrokatalitik tepki gösteren yeni bir $\text{CuFe}_2\text{O}_4\text{-CuO}$ modifiye edilmiş elektrot üretildi. AC ve CO için sırasıyla 0,007 mmol L^{-1} ve 0,01 mmol L^{-1} gözlenebilme aralığı ile 0,01-1,5 mmol L^{-1} ve 0,06-10,0 mmol L^{-1} doğrusal aralık elde edilmiştir. Önerilen sensörün pratik kullanımı, biyolojik sıvılarda AC ve CO miktarının belirlenmesi için makul sonuçlar ortaya çıkarmıştır. $\text{CuFe}_2\text{O}_4\text{-CuO}$ nanokompozit ortak çökeltme sentezlenmiştir. Nanokompozit modifiye elektrot, AC ve CO'nun oksidasyon akımlarını fark edilir şekilde arttığı gözlemlenmiştir. Elektrot, idrar ve plazma örneklerinde rutin AC ve CO analizi için kullanılabilecek kadar yüksek tekrarlanabilirlik ve hassasiyette elektrot elde edilmiştir. Ayrıca, biyolojik numunelerde AC ve CO'nun doğru analizi için değiştirilmiş elektrotun seçiciliğini öneren biyolojik numunelerde bulunan tipik türlerden hiçbir etkileşim görülmemiştir, oldukça seçicidir (Hasanpour ve ark., 2018).

Poli (3-metiltiofen)/indirgenmiş grafen oksit (P3MT/RGO) ile modifiye edilmiş camı karbon elektrot (GCE) tasarlanmıştır. P3MT, doğrudan RGO kaplı elektrot üzerinde çökeltip ve parasetamolün (PCT) elektrokimyasal tespiti için kullanılmıştır. Kompozitin morfolojisi, taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile karakterizasyonu yapılmıştır. PCT'nin P3MT/RGO/GCE üzerindeki elektrokimyasal davranışlarını araştırmak için dönüşümlü voltametri (CV) ve diferansiyel puls voltametri (DPV) kullanılmıştır. Optimal koşullar altında, DPV'lerdeki anodik tepe akımı, PCT konsantrasyonu ile doğrusal olarak değiştiği saptanmıştır. Gözlenebilme sınırı 0,025 μM olarak bulunmuştur. Ayrıca, önerilen P3MT/RGO/GCE ayrıca üstün kararlılık ve tekrarlanabilirlik sergilediği tespit edilmiştir (Li ve ark., 2018).

5. MATERYAL ve YÖNTEM

5.1. Deneysel Çalışmalarda Kullanılan Kimyasal Maddeler

Deneysel çalışmada kullanılan kimyasal maddeler: amonyum heptamolibdat ((NH₄)₆Mo₇O₂₄), tiyoüre, etanol, grafit tozu (ekstra saf), NaOH, MgCl₂ (%99), Zn (NO₃)₂ (%98,5) ve NaCl (%99,5) Merck'ten (Almanya) satın alınmıştır. Titanyum izopropoksit (TTIP), dopamin hidroklorür (Dop), epinefrin hidroklorür (Ep) ve parasetamol (asetaminofen, Ac) Sigma-Aldrich (ABD)'den satın alınmıştır. CaCl₂ (%99), ürik asit (UA,%99), NaBH₄ ve askorbik asit (AA) sırasıyla Riedel, Alfa Aesar ve J. T. Baker'dan elde edilmiştir. Tüm sulu çözeltiler, ultra saf su (R = 18,2 MΩ cm, 25 °C'de) kullanılarak hazırlanmıştır. Ac'nin pratik bir analizi için ilaç numunesi, ağrı ve ateşi tedavi etmek için kullanılan ticari bir parasetamol tabletinden elde edilmiştir. İdrar örneği araştırma grubumuzdaki bir gönüllüden alınmıştır (tüm insan deneklerden bilgilendirilmiş onam alınmıştır).

5.2. Deneysel Çalışmalarda Kullanılan Elektrot ve Cihazlar

Yüksek hassasiyetleri ve geniş doğrusal çalışma aralıklarından dolayı, perde baskılı elektrotlar (SPE) birçok elektrokimyasal analizde kullanılabilir. SPE; hızlı, düşük maliyetli, güvenilir ve çok yönlü oluşu diğer elektrotlardan farkını ortaya koyar. Herhangi bir ön işlem ya da bakım olmadan düşük miktarlardaki reaktif ve numuneler ile çok sayıda çalışma yapılmasını sağlar. Bu elektrotlar tek kullanım için tasarlandığından, ön işlem ya da bakım prosedürleri gerektirmemektedir.

Elektrokimyasal ölçümler, bir CHI-660C model elektrokimyasal analizör (CH Instruments, ABD) ile DRP 150 model perde baskılı elektrot (SPE) (DRP 150, Metrohm DropSens, İspanya) aracılığıyla gerçekleştirilmiştir. DRP 150 elektrotu, çalışma (karbon, çap: 4 mm), karşıt (platin) ve referans (gümüş) elektrotlarının kombine olduğu bir yapıdadır. MoS₂-TiO₂/rGO'nun morfolojisi ve yapısı, bir EDAX enerji dağıtıcı X-ışını spektrometresi (EDS) ile donatılmış bir JEOL JEM-2100 (200 kV, UHR) transmisyon elektron mikroskobu (TEM) ile karakterize edilmiştir. MoS₂-TiO₂/rGO'nun temel bileşimi, monokromatik Al Ka uyarım kaynağı ile X-ışını fotoelektron spektroskopisi

(XPS, Specs-Flex) ile analiz edilmiştir. X-ışını kırınım (XRD) desenleri, 10° ila 90° aralığında Cu-Ka radyasyonu ile bir Bruker D8 Advance difraktometresi (Bruker AXS Inc, ABD) aracılığıyla gerçekleştirilmiştir. Fourier-transform kızılötesi spektroskopisi (FT-IR) ve Raman spektrumları, sırasıyla bir Bruker Vertex ATR-FTIR spektrofotometre ve bir Renishaw inVia model spektrometresi ile kaydedilmiştir.

5.3. Deneysel Çalışmalarda Kullanılan Yöntemler

5.3.1 Elektrokimyasal Empedans Spektroskopisi (EIS)

Elektrokimyasal empedans spektroskopisi geniş bir çalışma yelpazesinde kullanılan bir tekniktir. Akımın ve potansiyelin tekli sinüs dalgası veya farklı frekanslardaki sinüs dalgalarıdır. Akımın ve potansiyelin oluşturduğu sarsımlardan ölçülmüş yanıtlar empedansın büyüklüğü belirlenir.

Elektriksel rezistans; devre elemanın, elektriksel akıma karşı gösterdiği dirençtir.

Rezistans; Ohm kuralları tarafından belirlenir. Potansiyel (E) ve akım (I) arasındaki orantıdır.

$$R \text{ (Ohm)} = E \text{ (Volt)} / I \text{ (Amper)}$$

Ohm kanundan yola çıkılarak empedans şu şekilde hesaplanır;

$$Z = E(t) / I(t)$$

Z empedans değeri, E(t) uyarma sinyali (zamanın bir fonksiyonu olarak), I(t) yanıt sinyali (zamanın bir fonksiyonu olarak) olarak ifade edilmektedir.

Empedans diyagramı x ve y eksenlerinden sinyal cevaplarının çizildiği diyagramlardan Nyquist eğrisi elde edilmektedir. Nyquist eğrisindeki empedans uzunluğu bir vektörü temsil etmektedir. Vektör ile x eksenindeki açı f-Hertz verir.

5.3.2. Dönüşümlü voltametri (CV)

Empedans ölçümlerinin yanı sıra, dönüşümlü voltametri (CV), bir çözeltideki oksitlenebilir ve indirgenebilir maddeleri belirlemek için kullanılan elektrokimyasal bir yöntemdir. Çalışan bir elektrotta potansiyel zamanla doğrusal olarak değişir. Tarama hızına bağlı olarak geçerli bir yanıt kaydedilir. Akım yoğunluğu, oksitlenen veya

indirgenen madde miktarının bir göstergesidir ve karşılık gelen tepe potansiyeli, redoks işlemi için karakteristiktir, ancak aynı zamanda elektrot malzemesinden de etkilenir.

5.3.3. Diferansiyel puls voltametri (DPV)

Diferansiyel puls voltametri (DPV) organik, inorganik ve metal iyonlarının tayini için kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntemde; artan gerilim üzerine belli şiddette pulslar verilir. Akım ölçümü iki kez yapılır. Birinci ölçüm puls verilmeden önce, ikinci ölçüm ise puls uygulamasının sonuna doğru alınır. Ölçülen iki akım arasındaki potansiyele karşı fark pik voltamogramları elde edilir. Elde edilen pikin tepe noktasındaki 15 gerilim, pik gerilimi olarak ifade edilir ve pikin yüksekliği de analitin derişimi ile orantılıdır (Percin, 2008).

Diferansiyel puls voltametrisinde, pulsun şiddeti ve gerilim tarama hızının seçimi hassasiyet, hız ve kararlılığı etkileyen önemli faktörlerdir. Örneğin, geniş puls şiddetleri geniş piklerin oluşmasına neden olmaktadır. Ölçümler sırasında genellikle 25-50 mV arasındaki puls şiddetleri uygulanırken tarama hızı olarak 5 mV/s kullanılmaktadır (Percin, 2008).

5.4. MoS₂-TiO₂/rGO/SPE Sensörünün Hazırlanması

5.4.1. Grafen oksitin (GO) sentezi

İndirgenmiş grafen oksit elde edebilmek amacıyla ilk olarak grafen oksit (GO) sentezlenmiştir. Grafen oksit 2010 yılında Marcano ve arkadaşları tarafından rapor edilen metoda göre hazırlanmıştır (Marcano ve ark., 2010). Bu metoda göre; 3 g grafit 360 mL derişik H₂SO₄ ve 40 mL derişik H₃PO₄ ile buz banyosunda karıştırılmış olup, sonra 18 g KMnO₄ ilave edilerek 2 saat boyunca 50°C’de karıştırma işlemine devam edilmiştir. Karışım oda sıcaklığına soğutulduktan sonra, karışıma 3 mL %30’luk H₂O₂ ilave edilmiş, elde edilen ürün 200 mL saf su, 200 mL etil alkol ve 200 mL %30’luk HCl ile iki defa yıkanmış ve kalan ürün 200 mL eter ile muamele edilerek süzölmüştür. Elde edilen ürün 50 °C’de etüvde 24 saat kurutulmuştur.

5.4.2. İndirgenmiş grafen oksitin (rGO) sentezi

İndirgenmiş grafen oksit eldesinde; 0,1 g grafen oksit 50 mL saf su içerisinde yaklaşık 1 saat ultrasonik banyoda muamele edilmiştir. Sonra karışım üzerine 3 mL derişik amonyak ve 200 µL hidrazin ilave edilmiş olup, yeni karışım geri soğutucu altında 60 °C'de 5 saat karıştırılarak ısıtılmıştır. Daha sonra karışım santrifüj yapılmış olup, yıkama yapıldıktan sonra 80 °C'de bir gece boyunca etüvde kurutularak rGO hazırlanmıştır.

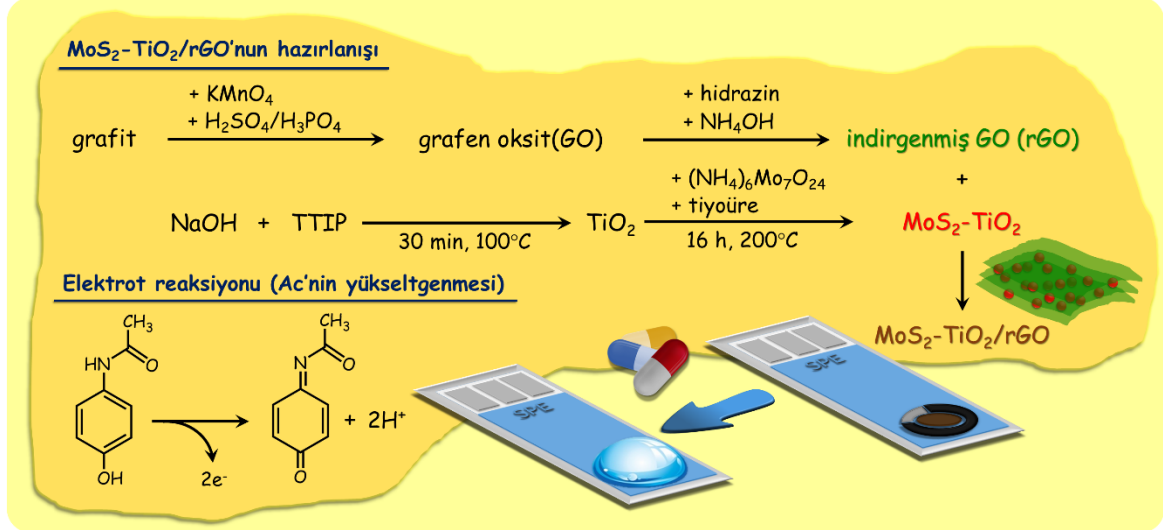
5.4.2. MoS₂-TiO₂'nin hazırlanması

İlk olarak TiO₂ nanopartikülleri, bazı modifikasyonlarla mikrodalga destekli hidrotermal metodu kullanarak hazırlanmıştır (Dhulkefl ve ark., 2020). 5 mL titanyum izopropoksit ve 5 mL NaOH (1 M), 60 mL deiyonize suda çözülmüştür. Oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldıktan sonra karışım, Teflon kaplı otoklav mikrodalga destekli hidrotermal kaba aktarılmış ve 100 °C'de 30 dakika boyunca 380 W'lık kontrollü bir güçle mikrodalga ışıması gerçekleştirilmiştir (Liu ve ark., 2018a; Yu ve ark., 2018). Sonrasında TiO₂ nanopartiküller 5000 rpm'de 15 dakika santrifüj edilmiş ve birkaç kez deiyonize su ve etanol ile yıkanmıştır. Daha sonra elde edilen TiO₂ nanopartiküller 24 saat 70 °C'de kurutulmuştur. MoS₂/TiO₂ üretimi için; 0,5 g TiO₂, 50 mL deiyonize su içinde ultrasonikasyon altında dağıtılmıştır. 10 dakika karıştırıldıktan sonra, bu karışıma 1,85 g Amonyum heptamolibdat ((NH₄)₆Mo₇O₂₄), 2,05 g tiyoüre ve 100 mL deiyonize su eklenmiş ve 1 saat oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Karışım bir Teflon kaplı otoklava (100 mL) aktarılmış ve 200 °C'de 16 saat süreyle reaksiyona sokulmuştur (Liu ve ark., 2018a; Yu ve ark., 2018). Daha sonra elde edilen MoS₂/TiO₂ santrifüjlenmiş ve deiyonize su ve etanol ile yıkanmıştır, ardından gece boyunca 70 °C'de kurutulmuştur.

5.4.3. MoS₂-TiO₂/rGO/SPE'nin hazırlanması

0,01 g rGO ve 0,03 g MoS₂-TiO₂, homojen bir karışım elde etmek için bir ultrasonikatör ile 10 mL etanol içinde iyice dağıtılmıştır. Perde baskılı elektrotun (SPE) yüzeyi, basit ve hızlı bir yöntemle karışımın 9 µL'lik bir katmanının damlama kurutma yöntemi ile modifiye edildi. Modifiye edilmiş elektrot, oda sıcaklığında kurumaya bırakılmıştır. MoS₂-TiO₂/rGO/SPE adı verilen değiştirilmiş elektrot, Ac'nin saptanması

için sonraki elektrokimyasal ölçümler için kullanılmıştır. $\text{MoS}_2\text{-TiO}_2/\text{rGO}$ kompozit filmin hem hazırlık aşamaları hem de $\text{MoS}_2\text{-TiO}_2/\text{rGO}/\text{SPE}$ yüzeyinde Ac oksidasyonu Şekil 5.1'de şematik olarak sunulmuştur.



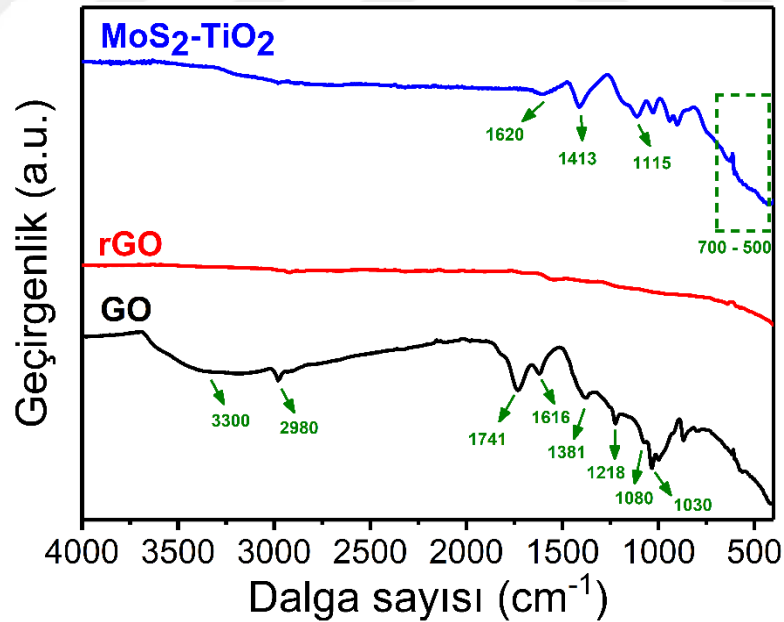
Şekil 5.1. $\text{MoS}_2\text{-TiO}_2/\text{rGO}/\text{SPE}$ 'nin hazırlanışının şematik gösterimi ve Ac tayini için elektrot üzerindeki yükseltgenme reaksiyonu.

6. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

6.1. Karakterizasyon

4000-400 cm^{-1} aralığındaki GO, rGO ve $\text{MoS}_2\text{-TiO}_2$ örneklerinin FTIR spektrumları Şekil 6.1'de gösterilmiştir. GO'nun FT-IR spektrumunda 1030 cm^{-1} , 1150 cm^{-1} , 1610 cm^{-1} , 1720 cm^{-1} ve 3300 cm^{-1} 'de arasında gözlenen pikler C–O, C–OH, C=C, C=O ve O–H bağlarına işaret etmektedir (Atacan, 2019). GO'nun indirgenmesi ile birlikte rGO'nun yapısında yer alan oksijen içeren grupların azalması ya da kaybolması rGO'nun FT-IR spektrumunda bu gruplara ait piklerin ya kaybolmasına ya da pik şiddetlerinin düşmesine neden olmaktadır. Bu sonuç GO'nun indirgenme işleminin başarılı bir şekilde gerçekleştiğini göstermektedir (Emiru ve ark., 2017).

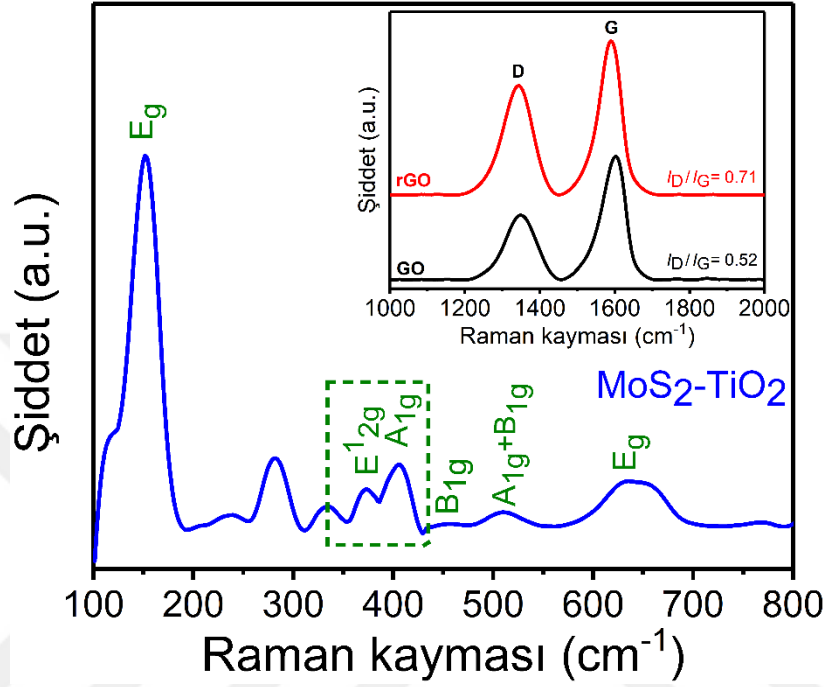
$\text{MoS}_2\text{-TiO}_2$ 'ye göre, TiO_2 'deki Ti – O – Ti bağına 500 ile 700 cm^{-1} arasındaki bağı ile ilişkilendirilmiştir (Zhang ve ark., 2015b). Ayrıca, 1115 cm^{-1} 'de MoS_2 'ye ait karakteristik pik gözlenmektedir (Zhang ve ark., 2015c). Bununla birlikte, Ti – O – Ti bağının titreşimi Mo – S pikini bastırdığı söylenebilir.



Şekil 6.1. GO, rGO ve $\text{MoS}_2\text{-TiO}_2$ FTIR spektrumu.

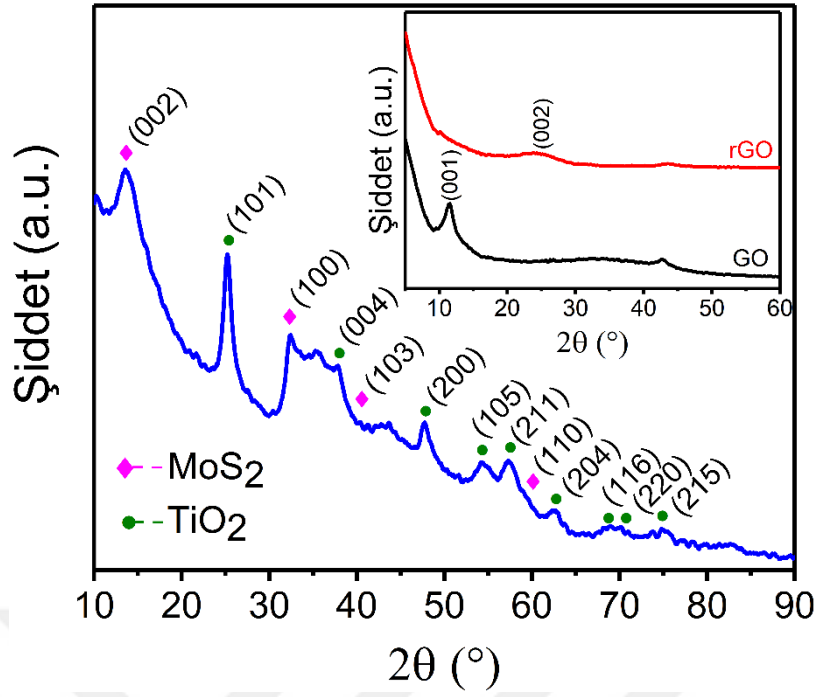
$\text{MoS}_2\text{-TiO}_2$, GO ve rGO'nun Raman spektrumları Şekil 6.2 'de gösterilmektedir. MoS_2 'nin E_{12g} ve A_{1g} titreşimlerine karşılık gelen iki karakteristik pik sırasıyla 374,9 ve 407,1 cm^{-1} 'de gözlemlenmiştir (Selvam ve ark., 2020). Ayrıca 151,9; 449,8; 511,2 ve 628,8 cm^{-1}

¹'deki pikler, sırasıyla TiO₂'nin E_g, B_{1g}, A_{1g}+B_{1g} ve E_g modlarına atfedilir. Şekil 6.2'nin içerisinde gösterilen GO ve rGO için Raman spektrumlarında 1340 cm⁻¹ (D bandı) ve 1600 cm⁻¹'de (G bandı) iki keskin pik gözlenmiştir. Ayrıca, I_D/I_G pik şiddet oranları GO için 0,52 ve rGO için 0,71 olarak hesaplanmıştır (Jabbar ve ark., 2017).



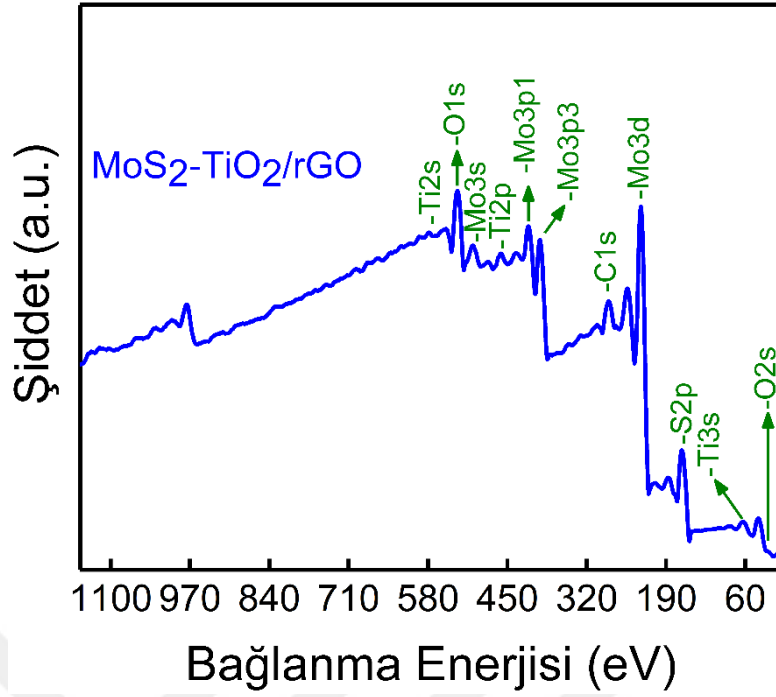
Şekil 6.2 MoS₂-TiO₂, GO ve rGO'nun Raman spektrumları.

MoS₂-TiO₂'nin XRD spektrumu Şekil 6.3'de gösterilmektedir. 14,1°; 33,2°; 39,4° ve 58,6°'de görülen pikler sırasıyla MoS₂'nin (002), (100), (103) ve (110) kristal düzlemine denk gelmektedir (Jabbar ve ark., 2017). Bunun birlikte yaklaşık 25°'deki pik, TiO₂'nin anataz fazı oluşumundan dolayı (101) kristal düzlemini göstermektedir (Ren ve ark., 2017). Bu değerler literatürde TiO₂ (JCPDS card no. 21-1272) için elde edilen XRD sonuçları ile uyumludur (Wang ve ark., 2019). Ayrıca Şekil 6.3'ün içerisinde gösterilen GO ve rGO'nun XRD spektrumlarında kırınım pikleri 14° ve 26,4°'de sırasıyla (001) ve (002) kristal düzlemine karşılık gelmektedir (Chowdhury ve ark., 2020).



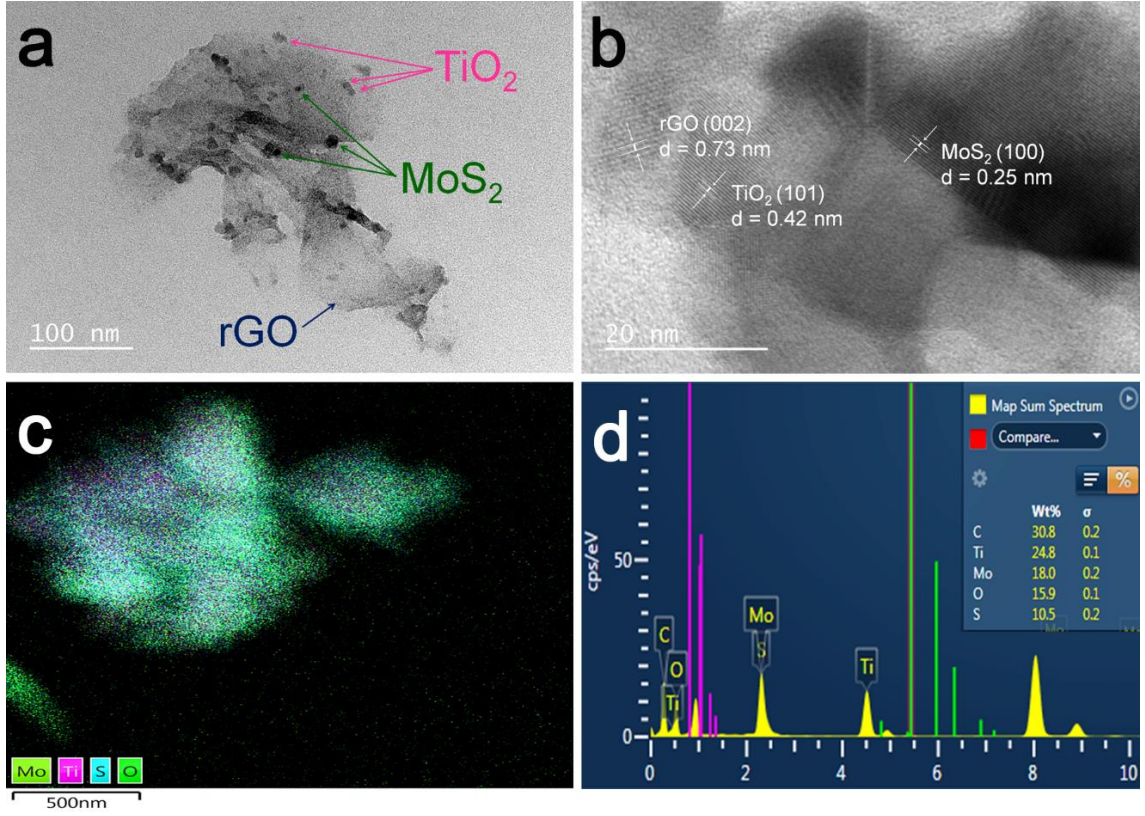
Şekil 6.3. MoS₂-TiO₂, GO ve rGO'nun XRD spektrumları.

MoS₂-TiO₂/rGO'nun XPS spektrumu (Şekil 6.4), sırasıyla MoS₂, TiO₂ ve rGO'nun bağlanma enerjilerine karşılık gelen önemli Mo 3d, S 2p, Ti 2p, O 1s ve C 1s sinyallerini göstermiştir. İndirgenmiş grafen oksit, temel olarak C ve O elementlerinden oluşmaktadır. Spektrumdan görüldüğü gibi, yaklaşık 529 ve 283 eV'deki pikler sırasıyla C 1s ve O 1s'e aittir. Bu bulgular, literatürde daha önce yayınlanan verilerle uyumludur (Chen ve ark., 2019).



Şekil 6.4. MoS₂-TiO₂/rGO'nun XPS spektrumu.

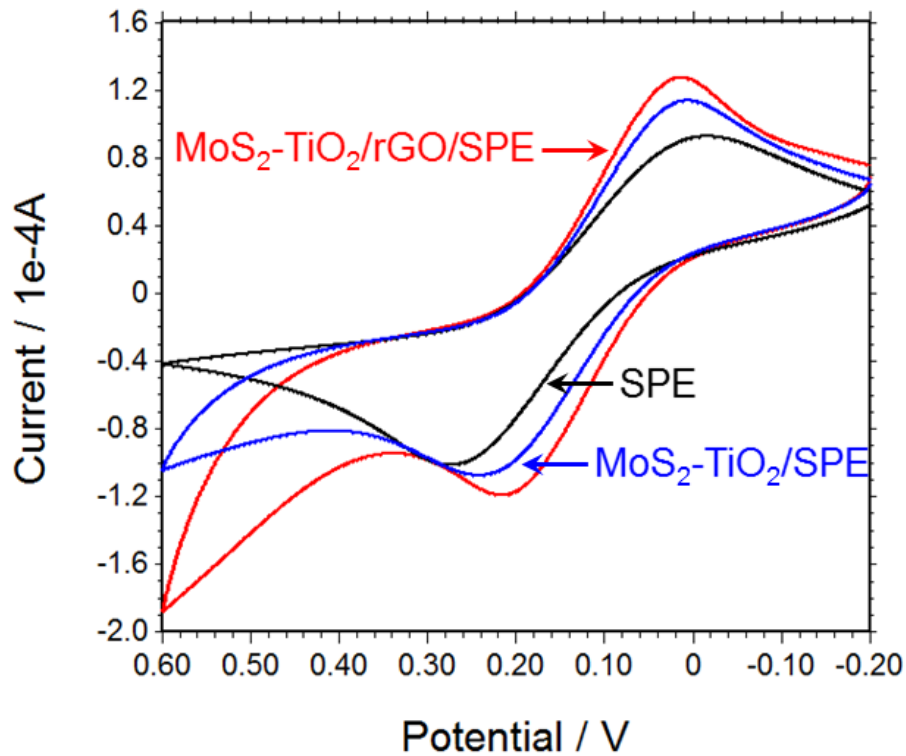
Şekil 6.5'de MoS₂-TiO₂/rGO'nun TEM görüntüleri verilmiştir. MoS₂, TEM görüntülerinde siyah nokta olarak görülebilir (Luo ve ark., 2019) (Şekil 6.5a). TiO₂ ve MoS₂ nanopartiküllerinin rGO yüzeyinde olduğu söylenebilir. Ek olarak, kompozitin yüksek çözünürlüklü TEM (HR-TEM) görüntüsünden (Şekil 6.5b), kafes saçakları aralığı sırasıyla 0,73 nm, 0,42 nm ve 0,25 nm olarak hesaplanmış, bu değerler sırasıyla rGO (002), TiO₂ (101) ve MoS₂ (100) kristal düzlemini ifade etmektedir (Jeevanandham ve ark., 2020). MoS₂-TiO₂'nin enerji-dağılımlı X-ışını spektroskopisi (EDS) modeli, nanomateriyalin beklendiği gibi Mo, S, Ti ve O elementlerinden oluştuğunu göstermektedir (Şekil 6.5c). Ayrıca, yüzey bileşiminin kalitatif olarak analizi EDS ile yapılmıştır. Buna göre yüksek şiddette C, Ti, O, Mo ve S pikleri EDS'den elde edilmiş olup nanokompozit bileşimini oluşturan tüm elementlerin atomik yüzdeleri gösterilmiştir (Şekil 6.5d).



Şekil 6.5. MoS₂-TiO₂/rGO'nun (a) TEM görüntüsü, (b) HR-TEM görüntüsü, (c) EDS ile yapılan analiz, (d) malzemeye ait kompozisyon oranları.

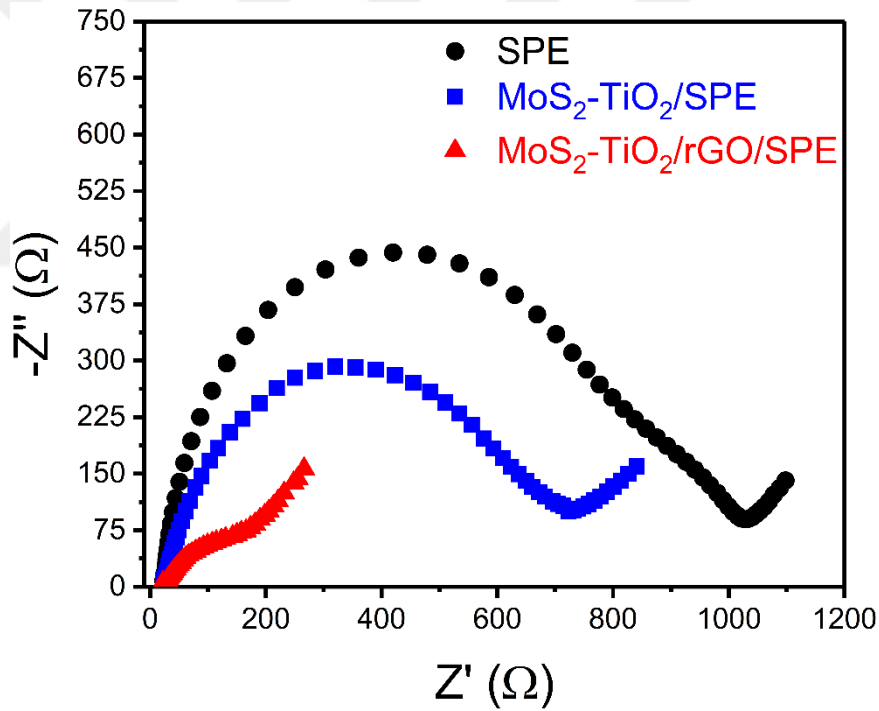
6.2. Elektrokimyasal Ölçümler

Perde baskılı elektrot üzerine 9 μL $\text{MoS}_2\text{-TiO}_2$ damlatma kurutma yöntemine göre modifiye edildikten sonra üzerine 5 mM $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-/4-}$ in 0.1 M KCl içerisinde 200 μL damlatılarak elektrokimyasal davranışları dönüşümlü voltametri (CV) ile 50 mV s^{-1} tarama hızı kullanılarak incelenmiştir. Bu işlem $\text{MoS}_2\text{-TiO}_2/\text{rGO}/\text{SPE}$ ve boş SPE için de tekrarlanmıştır. Şekil 6.6'da verilen CV'lerde anodik ve katodik pikler arasındaki ΔE_p değerleri, elektrot yüzeyinin her modifikasyon adımından sonra azalmıştır. $\text{MoS}_2\text{-TiO}_2/\text{rGO}/\text{SPE}$ 'nin ΔE_p değeri (0,202 V) diğer elektrotlardan daha düşüktür ($\text{MoS}_2\text{-TiO}_2/\text{SPE}$ için 0,235 V, boş SPE için 0,290 V), bu da daha hızlı bir elektron transfer sürecini gösterir. Buna ek olarak, SPE elektrodunun yüzey modifikasyonundan sonra hem anodik hem de katodik pik akımları artmıştır. Ayrıca, boş SPE, $\text{MoS}_2\text{-TiO}_2/\text{SPE}$ ve $\text{MoS}_2\text{-TiO}_2/\text{rGO}/\text{SPE}$ 'nin elektroaktif yüzey alanları Randles-Sevcik denklemi kullanılarak hesaplanmıştır (Ponnaiah ve ark., 2018). Elektrotların elektroaktif yüzey alanları boş SPE, $\text{MoS}_2\text{-TiO}_2/\text{SPE}$ ve $\text{MoS}_2\text{-TiO}_2/\text{rGO}/\text{SPE}$ için sırasıyla 0,083 cm^2 , 0,098 cm^2 ve 0,123 cm^2 'dir. Bu sonuçlar, $\text{MoS}_2\text{-TiO}_2/\text{rGO}/\text{SPE}$ 'nin diğer elektrotlara kıyasla etkili bir algılama performansı sağlayabileceğini açıkça ortaya koymaktadır.



Şekil 6.6. 50 mVs^{-1} tarama hızında 5 mM $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-/4-}$ içeren 0,1 M KCl çözeltisinde SPE, $\text{MoS}_2\text{-TiO}_2/\text{SPE}$ ve $\text{MoS}_2\text{-TiO}_2/\text{rGO}/\text{SPE}$ kullanılarak elde edilen dönüşümlü voltamogramlar.

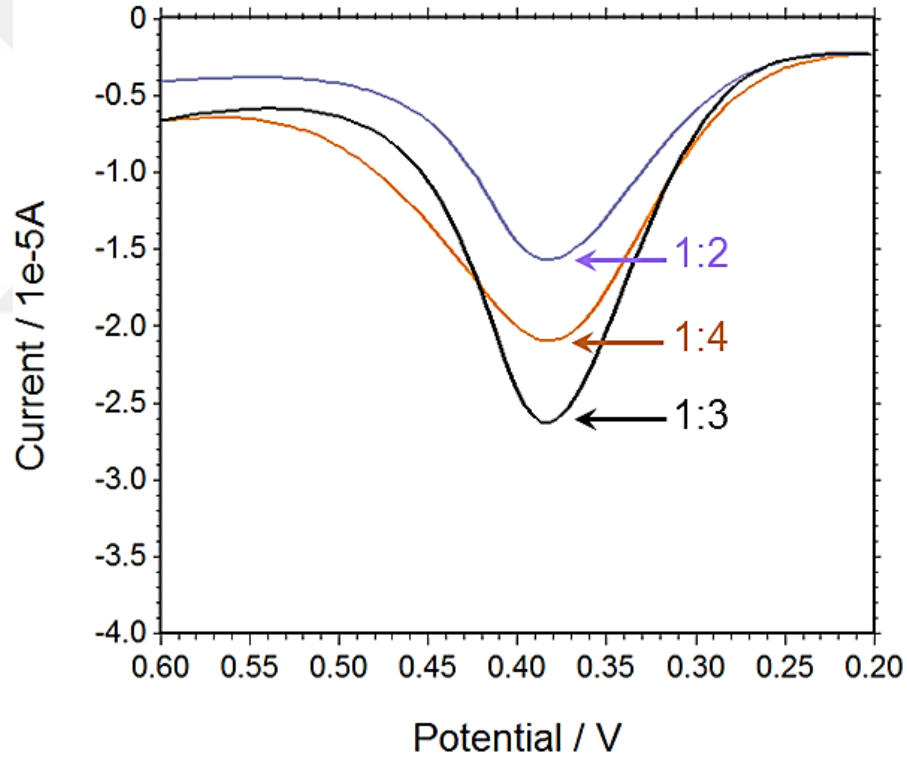
Boş SPE, MoS₂-TiO₂/SPE ve MoS₂-TiO₂/rGO/SPE'nin elektron transfer yeteneği 5 mM Fe(CN)₆^{-3/-4} içeren 0,1 M KCl çözeltisinde elektrokimyasal empedans spektroskopisi (EIS) tekniği ile çalışılmıştır. Ölçüm 0,1 ile 10⁵ Hz frekans aralığında ve 0,005 V sinyal genliğinde gerçekleştirilmiştir. Elektron transfer direnci (R_{ct}) değerleri Nyquist grafiklerinden boş SPE için 800 Ω, MoS₂-TiO₂/SPE için 600 Ω ve MoS₂-TiO₂/rGO/SPE için 100 Ω olarak gösterilen yarımküre çapları ölçülerek belirlenmiştir (Şekil 6.7). Diğer SPE elektrotları ile karşılaştırıldığında, MoS₂-TiO₂/rGO/SPE'nin R_{ct} değeri çok küçüktür, bu durum MoS₂-TiO₂/rGO nanokompozitin daha yüksek elektron transfer kabiliyetinden kaynaklanmaktadır. Hem CV hem de EIS teknikleri kullanılarak elde edilen sonuçlar birbirleriyle uyumlu olduğu gözlenmiştir. MoS₂-TiO₂/rGO/SPE'nin gelişmiş elektrokimyasal performansı MoS₂-TiO₂ ve rGO arasında oluşan sinerjik katalitik etkiden kaynaklanabilir (Harraz ve ark., 2019).



Şekil 6.7 5 mM Fe(CN)₆^{-3/-4} içeren 0,1 M KCl çözeltisinde SPE, MoS₂-TiO₂/SPE ve MoS₂-TiO₂/rGO/SPE kullanılarak elde edilen Nyquist eğrileri.

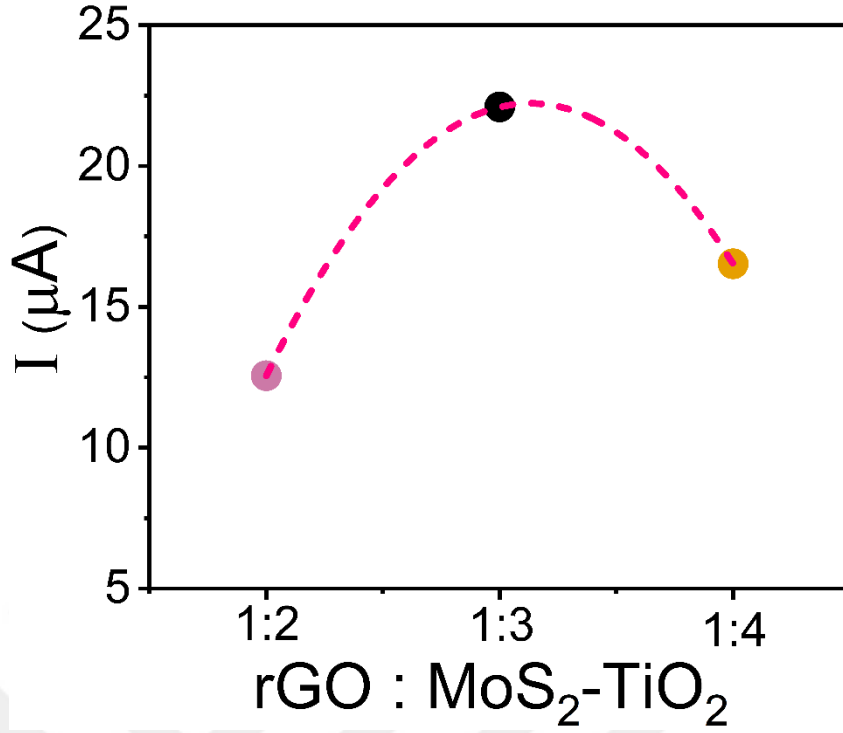
Perde baskılı elektrot yüzeyindeki kompozit nanomalzemenin bileşen miktarının sensörün akım cevaplarına etkisini araştırmak için rGO:MoS₂-TiO₂ farklı oranlarda hazırlanan sensörler kullanılmıştır. 0,01 g rGO ve 0,02 g MoS₂-TiO₂ (1:2), 0,01 g rGO ve 0,03 g MoS₂-TiO₂ (1:3) ve 0,01 g rGO ve 0,04 g MoS₂-TiO₂ (1:4) oranlarındaki maddelerden homojen bir karışım elde etmek için bir ultrasonikatör ile 10 mL etanol

içinde dağıtma işlemi yapılmıştır. Hazırlanan farklı oranlardaki $\text{MoS}_2\text{-TiO}_2/\text{rGO}$ süspansiyonundan 9 μL kullanılarak SPE elektrot üzerine damlatma kurutma yöntemi ile modifikasyon yapılmıştır. Hazırlanan $\text{MoS}_2\text{-TiO}_2/\text{rGO}/\text{SPE}$ sensörlerinin 0,1 M fosfat tamponu (pH 7,4) içerisinde bulunan 50 μM parasetamol tespiti için elde edilen voltamogramları karşılaştırılmıştır. Şekil 6.8’de gösterilen voltamogramlar incelendiğinde 1:2 ($\text{rGO}:\text{MoS}_2\text{-TiO}_2$) oranı ile hazırlanan sensör diğer sensörlere göre daha düşük akım cevabı göstermiştir. Diğer oranlarda hazırlanan sensörlerin parasetamolün yükseltgenme reaksiyonuna ilişkin akım cevapları incelendiğinde en yüksek akım cevabı 1:3 ($\text{rGO}:\text{MoS}_2\text{-TiO}_2$) oranı ile hazırlanan $\text{MoS}_2\text{-TiO}_2/\text{rGO}/\text{SPE}$ sensörü göstermiştir. Bu $\text{rGO}:\text{MoS}_2\text{-TiO}_2$ oranı, deneysel çalışmamızın sonraki aşamalarda kullanılmıştır.



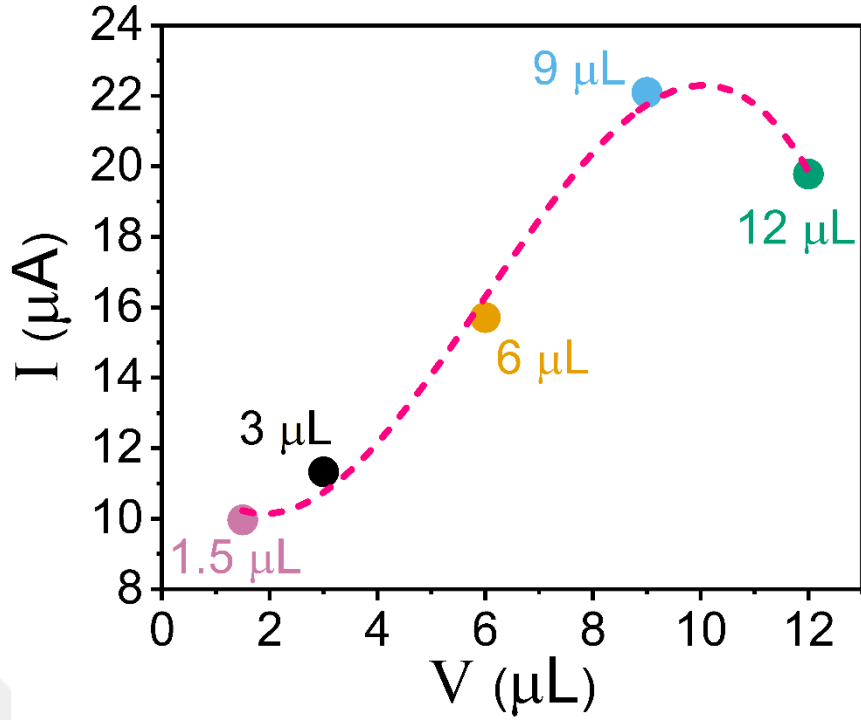
Şekil 6.8. $\text{rGO}:\text{MoS}_2\text{-TiO}_2$ (1:2, 1:3, 1:4) oranlarında hazırlanan $\text{MoS}_2\text{-TiO}_2/\text{rGO}/\text{SPE}$ sensörlerin 0,1 M fosfat tamponu (pH 7,4) içerisinde bulunan 50 μM parasetamol için elde edilen voltamogramları.

Ayrıca $\text{rGO}:\text{MoS}_2\text{-TiO}_2$ oranının (1:2, 1:3 ve 1:4) parasetamole karşı gösterdiği akım cevabına etkisini açıklığa kavuşturmak için incelenmiştir. Şekil 6.8’de $\text{MoS}_2\text{-TiO}_2/\text{rGO}/\text{SPE}$ ’de parasetamolün tayini için $\text{rGO}:\text{MoS}_2\text{-TiO}_2$ oranının akım değeri incelenmiştir.

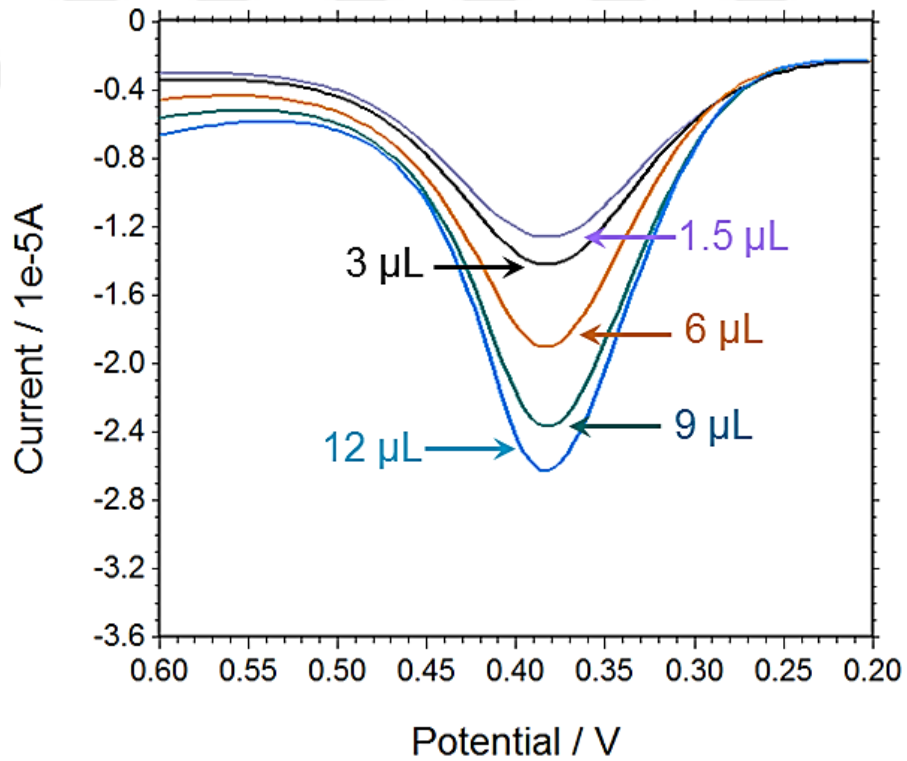


Şekil 6.9: MoS₂-TiO₂/rGO/SPE'de parasetamolün saptanması için rGO:MoS₂-TiO₂ oranının etkisi.

Perde baskılı elektrot yüzeyi MoS₂-TiO₂/rGO nanokompozitin 1,5; 3; 6; 9 ve 12 μL 'lik çözeltileri damlatma kurutma yöntemi kullanılarak modifiye edilmiştir. 0,1 M fosfat tamponu (pH 7,4) içerisinde 50 μM parasetamol bulunan çözeltiden 200 μL alınıp elektrot yüzeyine ilave edilerek ölçüm yapılmıştır. Elde edilen voltamogramların sinyalleri kaydedilerek film kalınlığının etkisi incelenmiştir (Şekil 6.10). Şekil 6.11'de MoS₂-TiO₂/rGO akım değerleri incelendiğinde, 1,5 μL 'den 9 μL 'ye kadar akımda artış, 9 μL 'nin üzerinde hacimlerde ise akımda düşüş gözlenmiştir. Dolayısıyla, SPE yüzeyini kaplayan optimum MoS₂-TiO₂/rGO nanokompozit hacmi 9 μL olarak belirlenmiştir. Bu sonuç perde baskılı elektrot yüzeyindeki MoS₂-TiO₂/rGO miktarındaki aşırı artışın sensör ile hedef analit arasındaki elektron transfer sürecini olumsuz etkilemesiyle açıklanabilir (Khalid ve ark., 2019; Dhulkefl ve ark., 2020).



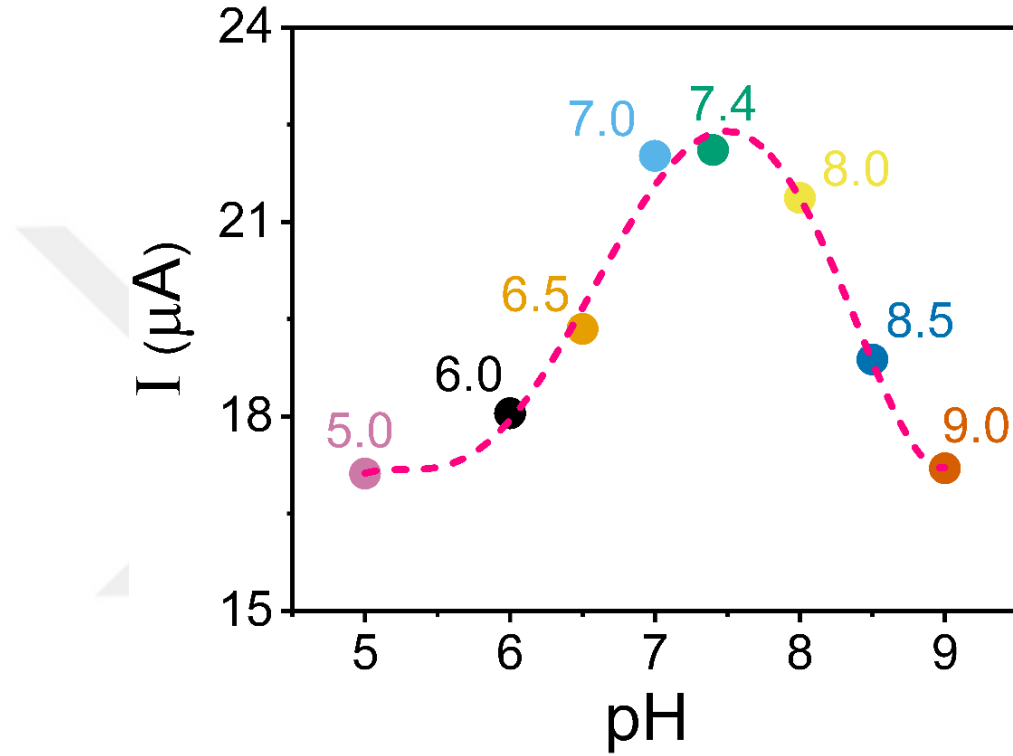
Şekil 6.10. MoS₂-TiO₂/rGO karışımının farklı hacimleri (1,5; 3; 6; 9; 12 µL) kullanılarak hazırlanan MoS₂-TiO₂/rGO/SPE sensörlerinin 0,1 M fosfat tamponu (pH 7,4) içerisinde bulunan 50 µM parasetamol için elde edilen voltamogramları.



Şekil 6.11. MoS₂-TiO₂/rGO/SPE'de parasetamolün tayini için film kalınlığının etkisi.

Elektrolit çözeltisinin asitliği, sensörde tayin edilen hedef molekülün mevcut sinyali üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Bu nedenle, elektrolit pH değerinin MoS₂-

TiO₂/rGO/SPE elektrodunda parasetamol tayini üzerindeki etkisini incelemek için; pH 5; 6; 6,5; 7; 8; 8,5 ve 9 değerlerinde 0,1 M fosfat tamponu kullanılarak çalışılmıştır (Şekil 6.12). Çalışma sonucunda, tampon çözeltisinin pH'ı 5,0 ile 7,4 arasında parasetamol akım cevaplarının arttığı ve pH 7,4 değerinden sonra azaldığı görülmektedir. Bu nedenle, yüksek duyarlılık elde etmek için çalışmanın devamında 0,1 M fosfat tampon çözeltisi için pH 7,4 değeri seçilmiştir.



Şekil 6.12. MoS₂-TiO₂/rGO/SPE'de parasetamolün tayini için pH'ın etkisi.

6.3. MoS₂-TiO₂/rGO/SPE Sensörünün Analitik Performansı

MoS₂-TiO₂/rGO/SPE'nin sensör performansını değerlendirmek için, dönüşümlü voltametri (CV) tekniğinden daha yüksek duyarlılığı nedeniyle parasetamolün kantitatif analizinde diferansiyel puls voltametri (DPV) tekniği kullanılmıştır. Şekil 6.13'de, SPE yüzeyine MoS₂-TiO₂/rGO kompozit malzemesinden 9 μ L damlatma kurutma yöntemiyle modifiye edilip 0,1 M fosfat tampon çözeltisinde (pH 7,4) farklı parasetamol konsantrasyonları (125; 100; 75; 50; 40; 30; 20; 10; 1; 0,1 μ M) için MoS₂-TiO₂/rGO/SPE'nin DPV voltamogramları gösterilmiştir. Şekil 6.13'de gösterilen voltamogramlara göre parasetamolün yükseltgenme pik akımları parasetamolün konsantrasyonundaki artış ile birlikte doğrusallık göstermektedir. Parasetamolün

konsantrasyon değişimine karşı elde edilen voltamogramlardaki akım cevapları dikkate alınarak çizilen kalibrasyon grafiğinde, MoS₂-TiO₂/rGO/SPE sensörünün 0,1 µM ile 125 µM aralığında lineer cevaplar verdiği gözlenmiştir.

0,1 M fosfat tamponu (pH 7,4) içerisinde yapılan elektrokimyasal ölçüm sonuçlarında $I_{Ac} (\mu A) = 0,051 + 0,4425 C_{Ac} (\mu M)$ ($R^2 = 0,9991$) şeklinde doğrusal bir denklem elde edilmiştir. Bu denklemde,

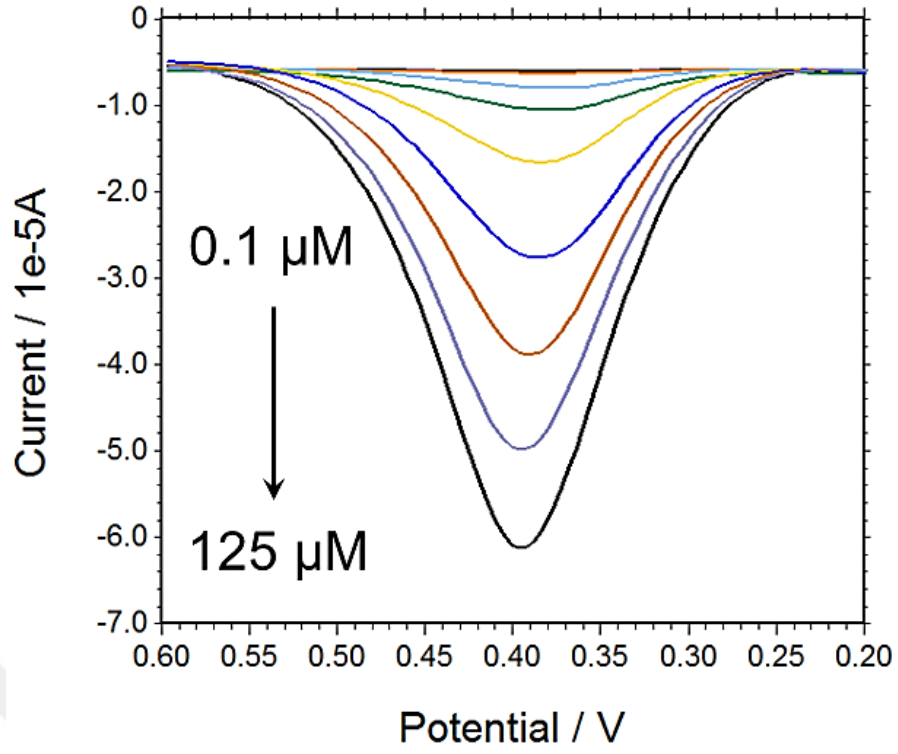
I_{Ac} : Parasetamolün akım cevabını (µA)

C_{Ac} : Parasetamolün 0,1 M fosfat tamponu (pH 7,4) içerisindeki konsantrasyonunu göstermektedir.

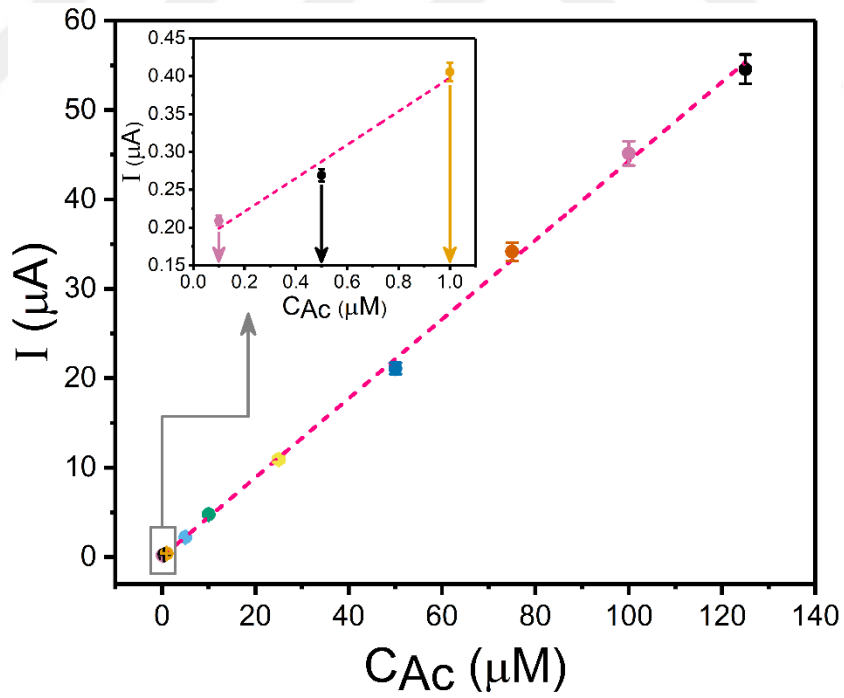
Hazırlanan MoS₂-TiO₂/rGO/SPE sensörünün gözlenebilme sınırı (LOD) ise 3 SD/m kriterine göre 0,046 µM olarak hesaplanmıştır (Villalonga ve ark., 2012). Bu kriter gere,

SD : MoS₂-TiO₂/rGO/SPE sensörünün 0,5 µM parasetamol için elde edilen DPV cevaplarının standart sapması,

m : parasetamol tayini için MoS₂-TiO₂/rGO/SPE'nin kalibrasyon grafiğinin eğimini göstermektedir.



Şekil 6.13. Farklı parasetamol konsantrasyonları içeren 0,1 M (pH 7,4) fosfat tamponu çözeltisinde $\text{MoS}_2\text{-TiO}_2/\text{rGO}/\text{SPE}$ kullanılarak elde edilen diferansiyel puls voltamogramları.



Şekil 6.14. Parasetamolün tayini için $\text{MoS}_2\text{-TiO}_2/\text{rGO}/\text{SPE}$ kullanılarak elde edilen kalibrasyon grafiği ($n=3$).

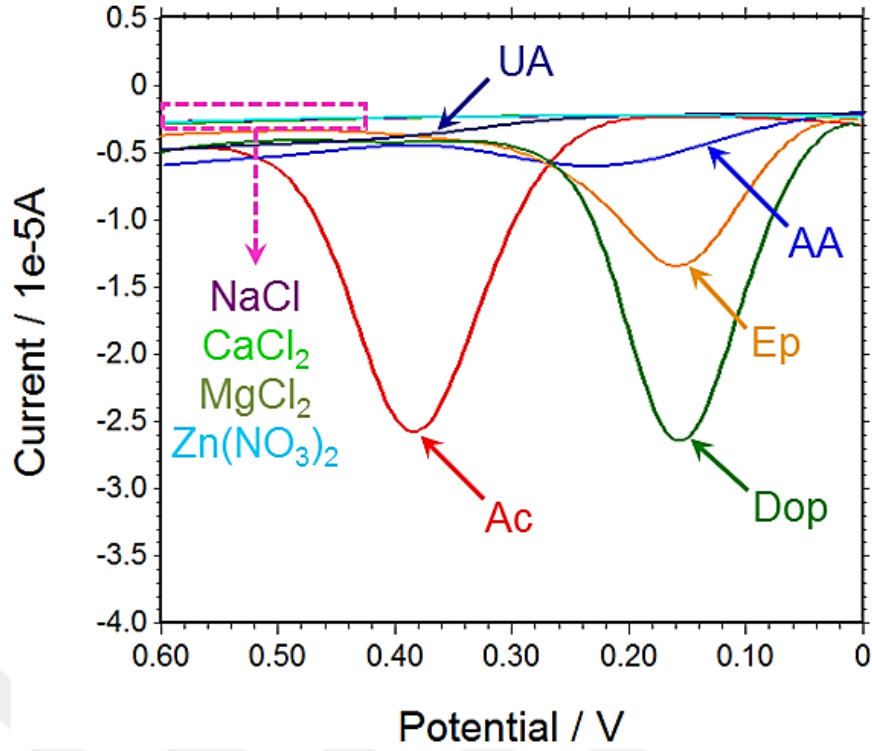
6.4. Tekrarüretilebilirlik

MoS₂-TiO₂/rGO/SPE'yi doğrulamak için, 0,1 mM parasetamol içeren 0,1 M (pH 7,4) fosfat tampon çözeltisinde DPV tekniği kullanılarak tekrarlanabilirlik ve tekrarüretilebilirlik belirlenmiştir. MoS₂-TiO₂/rGO/SPE sensörünün tekrarüretilebilirliğinin araştırılması amacıyla aynı şartlar altında hazırlanan beş farklı MoS₂-TiO₂/rGO/SPE sensörü ile 0,1 M fosfat tamponu (pH 7,4) içerisindeki 10 µM parasetamol yükseltgenme pik akımları ölçülerek karşılaştırma yapılmıştır.

MoS₂-TiO₂/rGO/SPE'nin tekrarlanabilirliği, aynı elektrot kullanılarak 10 µM parasetamolün 3 tekrarlı ölçümünün izlenmesiyle çalışılmıştır. Önerilen sensörün, tekrarlanabilirlik ve tekrarüretilebilirlik parametreleri için sırasıyla %3,29 ve %3,05'lik bir bağıl standart sapma (RSD) ile ilk akım yanıtını önemli ölçüde koruduğu belirlenmiştir.

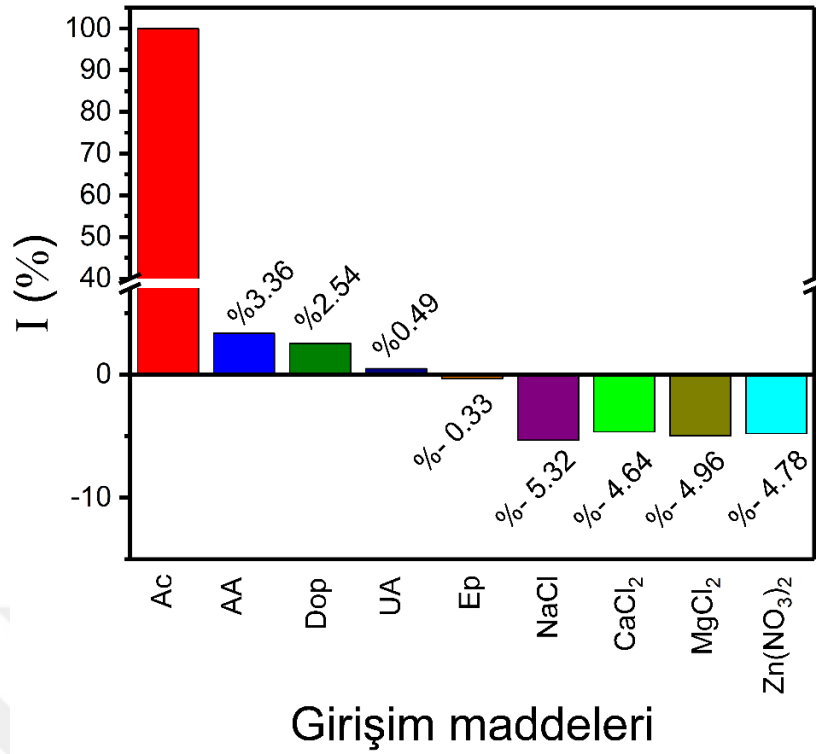
6.5. Girişim Etkisi

Biyolojik numunelerde, parasetamol (Ac) yaygın olarak epinefrin (Ep), dopamin (Dop), askorbik asit (AA) ve ürik asit (UA) gibi bileşiklerle birlikte bulunabilmektedir. Bu nedenle, bazı iyonların (Cl⁻, Ca⁺², Mg⁺², Zn⁺², NO₃⁻) ve Ep, Dop, AA ve UA'nın Ac'nin tayinine etkisi DPV tekniği kullanılarak incelenmiştir. Şekil 6.15, biyolojik sıvılardaki fizyolojik seviyeleri dikkate alınarak hazırlanan 50 µM Ep, 50 µM Dop, 50 µM AA ve 50 µM UA çözeltisi içeren 0,1 M fosfat tampon çözeltisindeki MoS₂-TiO₂/rGO/SPE elektrodunun DPV'lerini göstermektedir. MoS₂-TiO₂/rGO/SPE, sırasıyla 0,160 V, 0,157 V ve 0,232 V potansiyellerde Ep, Dop ve AA için yükseltgenme pikleri elde edilmiştir. Bu girişim yapan bileşiklere ait pikler, Ac'nin yükseltgenme pikinden uzakta olduğu gözlenmektedir. Ac ve girişim yapan bileşikler (Ep, Dop ve AA) arasındaki yükseltgenme potansiyellerinin pik değerleri, MoS₂-TiO₂/rGO/SPE'de Ac'nin tayini için yeterince büyük olup, pik potansiyelleri arasındaki fark 0,1 V üzerindedir. Ayrıca, 0 ile 0,6 V potansiyel aralığında UA'nın yükseltgenme piki elde edilmemiştir. Bunun yanında, 50 µM NaCl, 50 µM CaCl₂, 50 µM MgCl₂ ve 50 µM Zn(NO₃)₂ çözeltileri ilavesiyle de herhangi bir pik gözlenmemiştir. Bu sonuçlar MoS₂-TiO₂/rGO/SPE sensörünün yüksek seçicilik ile parasetamolün tayinine olanak sağladığını göstermektedir.



Şekil 6.15. 0,1 M fosfat tamponu (pH 7,4) içerisinde 50 μM Ep, 50 μM Dop, 50 μM AA, 50 μM UA, 50 μM NaCl, 50 μM CaCl_2 , 50 μM MgCl_2 , 50 μM $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ ve 50 μM Ac için $\text{MoS}_2\text{-TiO}_2/\text{rGO}/\text{SPE}$ sensörü kullanılarak elde edilen voltamogramları.

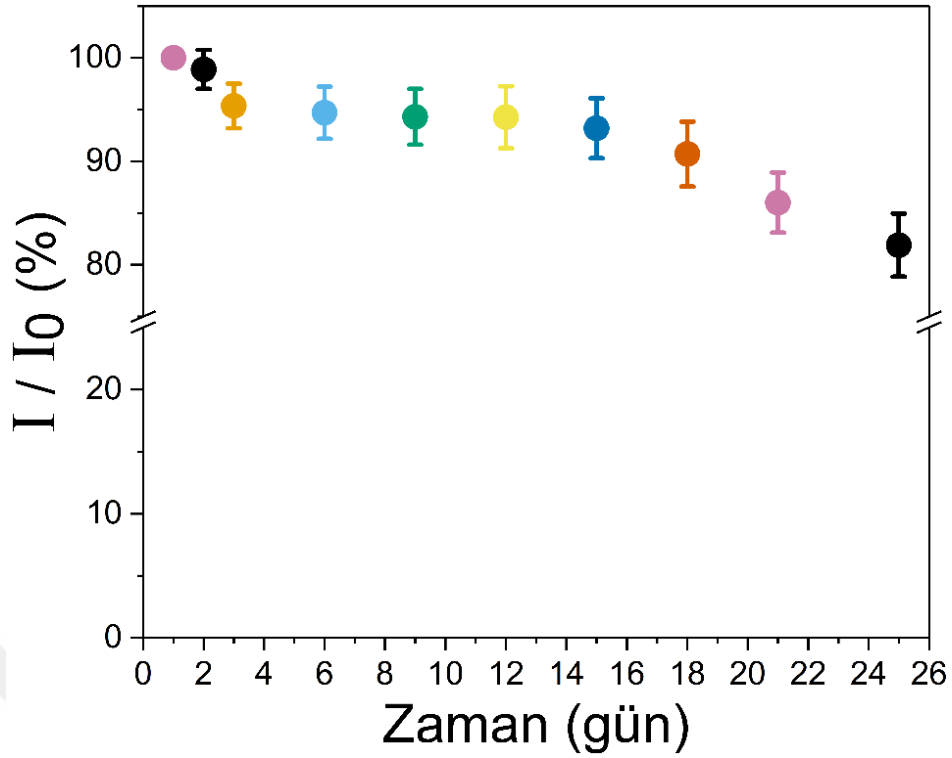
Şekil 6.16, parasetamolün DPV akım sinyalinin girişim yapan bileşiklerin (biyolojik sıvılarda bulunma ihtimali olan inorganik ve organik) mevcut akım sinyalleri ile karşılaştırılmasını göstermektedir. Parasetamol yükseltgenmesine ait pik potansiyelinde $\text{MoS}_2\text{-TiO}_2/\text{rGO}/\text{SPE}$, girişim yapan bileşiklere yönelik önemli bir pike sahip değildir. Tüm bu bulgular, parasetamolün elektrokimyasal analizi için $\text{MoS}_2\text{-TiO}_2/\text{rGO}$ nanokompozitinin yüksek seçiciliğini ortaya koymaktadır.



Şekil 6.16. 0,1 M fosfat tamponu (pH 7,4) içerisinde 50 μ M Ep, 50 μ M Dop, 50 μ M AA, 50 μ M UA, 50 μ M NaCl, 50 μ M CaCl₂, 50 μ M MgCl₂ ve 50 μ M Zn(NO₃)₂ ve 50 μ M Ac için MoS₂-TiO₂/rGO/SPE sensörü kullanılarak elde edilen % girişim değerleri.

6.6. Kararlılık

MoS₂-TiO₂/rGO/SPE sensörünün depolama kararlılığının belirlenmesi amacıyla, 1:3 oranında hazırlanan MoS₂-TiO₂/rGO kompozitten 9 μ L SPE üzerine damlatılarak hazırlanan sensörün 26 gün boyunca 0,1 M fosfat tamponu (pH 7,4) içerisinde bulunan 10 μ M parasetamole karşı DPV cevapları izlenmiştir. Farklı günlerde elde edilen DPV akım cevapları ile ilk gün okunan akım cevabı karşılaştırılarak çizilen grafikte, sensörün 9 gün boyunca akım değerlerindeki düşüş yaklaşık %5 civarındadır. 15 gün depolandıktan sonra, MoS₂-TiO₂/rGO/SPE'nin pik akımı yaklaşık %7 oranında düşüş göstermektedir. Elde edilen sonuçlar Şekil 6.17'de görülmektedir.



Şekil 6.17. MoS₂-TiO₂/rGO/SPE sensörünün kararlılığı (Grafikte yer alan her bir değer 0,1 M fosfat tamponu (pH 7,4) içerisinde bulunan 10 µM parasetamolün akım cevabı ölçülerek oluşturulmuştur).

6.7. Gerçek Numune Çalışması

Elde edilen MoS₂-TiO₂/rGO/SPE sensörünün performansını değerlendirmek için insan idrar örneğinde ve parasetamol içeren ticari ilaç örneğinde parasetamol tayin edilmiş ve geri kazanım değerleri Tablo 6.1 ve Tablo 6.2'de gösterilmiştir. İlaç numunesindeki parasetamol tayini için, farmasötik tablet ilk önce bir akık havanda öğütülmüş, ultra saf su içinde çözülerek ardından 0,1 M (pH 7,4) fosfat tampon çözeltisi ile sensörün çalışma konsantrasyon aralığına seyreltilmiştir. Sonuçlar, parasetamol konsantrasyonlarının, ticari ilacın prospektüsünde verilen parasetamol içeriği ile oldukça uyumlu olduğunu ortaya koymaktadır. Sensörün insan idrarı örneğine uygulanabilirliğini doğrulamak için, bir gönüllüye parasetamol (500 mg/tablet) (Li ve ark., 2014) içeren bir farmasötik tabletin oral yolla uygulanmasından 3 saat sonra idrar örneği alınmıştır. İdrar örneğinde süpernatantı toplamak için 2000 rpm'de 10 dakika süreyle santrifüj işlemi uygulanmıştır (Hasanpour ve ark., 2018). Numune 0,1 M (pH 7,4) fosfat tampon çözeltisi ile seyreltilmiş ve standart ekleme yöntemi kullanılarak ölçüm alınmıştır. %101,15 ve

%102,69 aralığındaki geri kazanım değerleri kabul edilebilir olup, mevcut sensörün parasetamol tayini için pratik uygulamalara başarıyla uygulanabileceğini göstermektedir.

Table 6.1. İlaç numunesinde Ac tayini.

Örnek türü	Verilen (μM)	İlave edilen (μM)	Bulunan (μM)*	Geri Kazanım (%)
İlaç	13,24	0	13,38 ± 0,20	–
		20	33,71 ± 0,51	101,41
		30	43,99 ± 0,65	101,73
		40	54,58 ± 0,81	102,52

* Üç tayinin ortalama standart sapması.

Table 6.2. İnsan idrar örneğinde Ac tayini.

Örnek türü	Eklenen (μM)	Beklenen (μM)	Bulunan (μM) *	Geri Kazanım (%)
İnsan idrarı	0	–	17,54 ± 0,26	–
	20	37,54	37,97 ± 0,57	101,15
	30	47,54	48,38 ± 0,67	101,77
	40	57,54	59,09 ± 0,87	102,69

* Üç tayinin ortalama standart sapması.

7. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Asetaminofen (Ac) olarak da adlandırılan parasetamol, ağrı ve ateş rahatsızlıklarında kullanılan bir ilaç etken maddesidir. Terapötik konsantrasyon aralığında Ac, karaciğer tarafından ana metabolitler olarak parasetamol-glukuronid ve parasetamol-sülfata metabolize edilir ve daha sonra yetişkinlerde böbrekler yoluyla elimine edilir. Her 4-6 saatte bir 1 g ve 24 saatte en fazla 4 g parasetamol, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından bildirilen günlük yetişkin dozu olarak belirlenmiştir. Aşırı dozda parasetamol vücuda girmesi, böbrek, karaciğer ve tiroid bezi hasarına yol açabilen hepatotoksisite ve nefrotoksisiteye neden olabilir. Parasetamol insan idrarında ve kan serumunda bulunduğundan, konsantrasyonunun gerçek numunelerde izlenmesi önemlidir.

Bu bilgiler ışığında sunulan tez çalışmasında parasetamol tayini için perde baskılı elektrot kullanılarak yeni bir elektrokimyasal sensör geliştirilmiştir. Perde baskılı elektrot (SPE), MoS₂-TiO₂ ve rGO kullanılarak hazırlanan kompozit nanomalzeme ile modifiye edilmiş ve 0,1-125 µM parasetamol konsantrasyonu aralığında lineer akım cevapları alınmıştır. MoS₂-TiO₂/rGO/SPE sensörünün gözlenebilme sınırı ise 0,046 µM olarak hesaplanmıştır. MoS₂-TiO₂:rGO oranı, kompozit nanomalzeme hacmi, pH gibi sensörün akım cevabını önemli ölçüde etkileyebilecek parametreler optimize edilmiştir. Buna göre, perde baskılı elektrot yüzeyi MoS₂-TiO₂:rGO oranı 1:3 olan kompozit nanomalzemedan 9 µL kullanılarak modifiye edilmiş, elektrokimyasal ölçümler ise 0,1 M pH 7,4 fosfat tamponu içerisinde gerçekleştirilmiştir.

MoS₂-TiO₂/rGO/SPE'nin algılama performansını karşılaştırmak için Tablo 7.1 hem önerdiğimiz sensörün hem de parasetamolün elektrokimyasal tespiti için rapor edilen sensörlerin analitik özelliklerini özetlenmektedir. MoS₂-TiO₂/rGO/SPE'nin duyarlılığı, PS-PNIPAm-PS/MWCNTs-GQDs/GCE adlı sensör haricinde diğer sensörlerden daha büyük olan kalibrasyon eğrisinin eğiminde (0,066 µM) 0,4425 µA µM⁻¹ olarak hesaplanmıştır.

Bu çalışmada kullanılan MoS₂-TiO₂/rGO/SPE'nin tayin sınırı (LOQ) (0,046 µM) diğer sensörler ile karşılaştırıldığında daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Sensörün lineer aralığı (LOD) Tablo 7.1'de bildirilenlerin çoğundan daha düşük ancak CdO/PANI/mpg-C₃N₄ (0,026 µM) (Bonyadi ve ark., 2020) ile modifiye edilmiş GCE, MOF/ERGO (Ma ve ark., 2019) nanokompoziti (0,016 µM) ile modifiye edilmiş GCE ve CuxO-

ZnO/PPy/RGO (Ghanbari ve Bonyadi, 2018) (0,010 μM) ile modifiye edilmiş GCE'den daha yüksek elde edilmiştir.

$\text{MoS}_2\text{-TiO}_2/\text{rGO}/\text{SPE}$ 'nin lineer aralığı (LOD) (0,1-125 μM) diğer sensörlerle karşılaştırıldığında $\text{CdO}/\text{PANI}/\text{mpg-C}_3\text{N}_4$ (0,1-790 μM) (Bonyadi ve ark., 2020) ile modifiye edilmiş GCE sensörü ile kısmen aynı aralıkta tespit edilmiştir. Diğer sensörlerden daha farklı bir aralıkta Ac tespit edilmiştir.

Bu analitik parametreler, $\text{MoS}_2\text{-TiO}_2/\text{rGO}/\text{SPE}$ elektrodunun parasetamolün kantitatif analizi için istenen bir sensör olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Ayrıca, Tablo 7.1'de verilen 2012-2020 yılları arasında parasetamol tayini içeren yayınların gerçek numune testleri insan idrarı, insan kanı ve ticari ilaç numuneleri üzerinde uygulanmıştır. Bunlar arasında, su geçirmez kâğıda (Camargo ve ark., 2020) dayalı parasetamol tayini, gerçek numunelerde ilaç numunesine ek olarak sentetik idrar, sentetik tükürük ve sentetik ter numuneleri ile gerçekleştirilmiştir. Bu tez çalışmasında da $\text{MoS}_2\text{-TiO}_2/\text{rGO}/\text{SPE}$ 'nin pratik uygulanabilirliği insan idrar numunesi ve ticari ilaç numunesi kullanılarak incelenmiş ve %101,15-%102,69 aralığında geri kazanım değerleri elde edilmiştir.

Parasetamol tayini için $\text{MoS}_2\text{-TiO}_2/\text{rGO}$ kompoziti ile elde edilen yüksek duyarlılık; **(i)** Kompozit yapısındaki $\text{MoS}_2\text{-TiO}_2$ nanopartikülleri ve rGO nano tabakaları arasındaki arayüz özellikleri ile ilgili olan sinerjik etkiye ve rGO nano tabakalarının yüksek elektrik iletkenliğine, **(ii)** yapıdaki rGO sayesinde nanomateriyallerin kümelenmesinin engellenmesi dolayısıyla $\text{MoS}_2\text{-TiO}_2/\text{rGO}$ 'nun elektrokatalitik aktivitesinde yükselmeye neden olan yüzey alanındaki artışa atfedilebilir (Bayeh ve ark., 2018).

Parasetamol tayini için son yıllarda yapılan sensör çalışmalarına ait lineer çalışma aralıkları ve gözlenebilme sınırları Tablo 7.1'de gösterilmiştir. Tez çalışmasında hazırlanan $\text{MoS}_2\text{-TiO}_2/\text{rGO}/\text{SPE}$ sensörünün analitik performansı Tablo 7.1'de verilen parasetamol sensörlerinin çoğundan ya daha iyi ya da karşılaştırılabilir kriterlere sahiptir. Bu sonuç, $\text{MoS}_2\text{-TiO}_2/\text{rGO}$ kompozit nanomalzemenin insan vücudundaki çeşitli hasarlara neden olan parasetamolün tayininde yeni bir sensör platformu olarak kullanılabileceğini gösterdiği gibi farklı analitlerin elektrokimyasal tayininde de görev yapabileceğine işaret etmektedir.

Tablo 7.1. Ac tayini için çeşitli sensör sistemlerinin analitik özelliklerinin karşılaştırılması.

Elektrot	Teknik	Lineer aralık (μM)	Gözlenebilme sınırı (μM)	Duyarlılık ($\mu\text{A } \mu\text{M}^{-1}$)	Kaynak
PS-PNIPAm-PS/MWCNTs-GQDs/GCE	DPV	0,1-7,0 7,0-103,0	0,066	0,92 0,37	(Zhao ve ark., 2019)
SPE/CB-ERGO	DPV	9,9-95,0	1,5	0,053	(Ibáñez-Redín ve ark., 2018)
Nevirapine/MCPE	DPV	2,0-12,0	0,77	-	(Tanuja ve ark., 2017)
3DCu _x O–ZnO/PPy/RGO/GCE	DPV	0,033-400	0,010	0,0493	(Ghanbari ve Bonyadi, 2018)
poly-Trypan/GCE	DPV	0,2-530	0,10	0,280	(Taei ve Jamshidi, 2017)
AQMCPE	SWV	33-992	0,13	0,14	(Amare ve Teklay, 2019)
MOF/ERGO/GCE	DPV	0,2-160	0,016	0,0063	(Ma ve ark., 2019)
GPT/WPE	DPV	0,5-100	0,054	0,0354	(Camargo ve ark., 2020)
CdO/PANI/mpg-C ₃ N ₄ /GCE	DPV	0,1-790	0,026	0,018	(Bonyadi ve ark., 2020)
ZY/SDS/MSPE	SWV	0,4-100	0,080	0,0725	(Atty ve ark., 2019)
MoS ₂ -TiO ₂ /rGO/SPE	DPV	0,1-125	0,046	0,4425	Tez çalışması

KAYNAKLAR

- Ajith, T., Hema, U. ve Aswathy, M., 2007, Zingiber officinale Roscoe prevents acetaminophen-induced acute hepatotoxicity by enhancing hepatic antioxidant status, *Food and Chemical Toxicology*, 45 (11), 2267-2272.
- Amare, M. ve Teklay, W., 2019, Voltammetric determination of paracetamol in pharmaceutical tablet samples using anthraquinone modified carbon paste electrode, *Cogent Chemistry*, 5 (1), 1576349.
- An, M. I. ve Choi, C. Y., 2010, Activity of antioxidant enzymes and physiological responses in ark shell, *Scapharca broughtonii*, exposed to thermal and osmotic stress: effects on hemolymph and biochemical parameters, *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology*, 155 (1), 34-42.
- An, S. J., Zhu, Y., Lee, S. H., Stoller, M. D., Emilsson, T., Park, S., Velamakanni, A., An, J. ve Ruoff, R. S., 2010, Thin film fabrication and simultaneous anodic reduction of deposited graphene oxide platelets by electrophoretic deposition, *The Journal of Physical Chemistry Letters*, 1 (8), 1259-1263.
- Andersen, A. B. T., Farkas, D. K., Mehnert, F., Ehrenstein, V. ve Erichsen, R., 2012, Use of prescription paracetamol during pregnancy and risk of asthma in children: a population-based Danish cohort study, *Clinical Epidemiology*, 4, 33.
- Arseven, M., 2011, Polikristalin bakır folyo üzerinde grafen sentezi, *Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Ankara.
- Atacan, K., 2019, CuFe₂O₄/reduced graphene oxide nanocomposite decorated with gold nanoparticles as a new electrochemical sensor material for L-cysteine detection, *Journal of Alloys and Compounds*, 791, 391-401.
- Atty, S. A., Ibrahim, A. H. ve Hussien, E. M., 2019, Innovative Zeolite Nanocrystals Bulk-Modified Screen Printed Electrochemical Sensor for Simultaneous Determination of Methocarbamol and Paracetamol, *Journal of the Electrochemical Society*, 166 (15), B1483.
- Baccarin, M., Santos, F. A., Vicentini, F. C., Zucolotto, V., Janegitz, B. C. ve Fatibello-Filho, O., 2017, Electrochemical sensor based on reduced graphene oxide/carbon black/chitosan composite for the simultaneous determination of dopamine and paracetamol concentrations in urine samples, *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 799, 436-443.
- Bayeh, A. W., Kabtamu, D. M., Chang, Y.-C., Chen, G.-C., Chen, H.-Y., Lin, G.-Y., Liu, T.-R., Wondimu, T. H., Wang, K.-C. ve Wang, C.-H., 2018, Synergistic effects of a TiNb₂O₇-reduced graphene oxide nanocomposite electrocatalyst for high-performance all-vanadium redox flow batteries, *Journal of Materials Chemistry A*, 6 (28), 13908-13917.
- Bernal, W., Wendon, J., Rela, M., Heaton, N. ve Williams, R., 1998, Use and outcome of liver transplantation in acetaminophen-induced acute liver failure, *Hepatology*, 27 (4), 1050-1055.
- Bertolini, A., Ferrari, A., Ottani, A., Guerzoni, S., Tacchi, R. ve Leone, S., 2006, Paracetamol: new vistas of an old drug, *CNS Drug Reviews*, 12 (3-4), 250-275.
- Bianco, A., Cheng, H.-M., Enoki, T., Gogotsi, Y., Hurt, R. H., Koratkar, N., Kyotani, T., Monthieux, M., Park, C. R. ve Tascon, J. M., 2013, All in the graphene family—a recommended nomenclature for two-dimensional carbon materials, Elsevier.
- Bonyadi, S., Ghanbari, K. ve Ghiasi, M., 2020, All-electrochemical synthesis of a three-dimensional mesoporous polymeric gC₃N₄/PANI/CdO nanocomposite and its application as a novel sensor for the simultaneous determination of epinephrine,

- paracetamol, mefenamic acid, and ciprofloxacin, *New Journal of Chemistry*, 44 (8), 3412-3424.
- Bozoğlu, H., 2013, Deneysel hipertiroidi oluşturulmuş sıçanlarda östrus siklusunun değişik evrelerinde dişi genital organlarda (ovaryum ve uterus) östrojen ve progesteron reseptör dağılımının immünohistokimyasal olarak incelenmesi, *Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Edirne.
- Brodie, B. C., 1859, XIII. On the atomic weight of graphite, *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* (149), 249-259.
- Brotherton, C. M. ve Wheeler, D. R., 2012, Development of Chemiresponsive Sensors for Detection of Common Homemade Explosives, *Sandia National Laboratories*.
- Camargo, J. R., Andreotti, I. A., Kalinke, C., Henrique, J. M., Bonacin, J. A. ve Janegitz, B. C., 2020, Waterproof paper as a new substrate to construct a disposable sensor for the electrochemical determination of paracetamol and melatonin, *Talanta*, 208, 120458.
- Cammann, K., Lemke, U., Rohen, A., Sander, J., Wilken, H. ve Winter, B., 1991, Chemical sensors and biosensors—principles and applications, *Angewandte Chemie International Edition in English*, 30 (5), 516-539.
- Chen, Z., Liu, Y., Zhang, W., Guo, X., Zheng, Y., Tang, X., Wang, Y., Zhang, Y., Wang, Z. ve Zhang, T., 2019, Fabrication of multilayered MoS₂ coated raspberry-like TiO₂ on rGO with enhanced photocatalytic reduction of Cr (VI), *Journal of Materials Science: Materials in Electronics*, 30 (14), 12901-12910.
- Chowdhury, S. R., Maiyalagan, T., Bhattacharya, S. K. ve Gayen, A., 2020, Influence of phosphorus on the electrocatalytic activity of palladium nickel nanoalloy supported on N-doped reduced graphene oxide for ethanol oxidation reaction, *Electrochimica Acta*, 342, 136028.
- Dhulkefl, A. J., Atacan, K., Bas, S. Z. ve Ozmen, M., 2020, An Ag–TiO₂–reduced graphene oxide hybrid film for electrochemical detection of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine as an oxidative DNA damage biomarker, *Analytical Methods*, 12 (4), 499-506.
- Emiru, T. F., Ayele, D. W., 2017, Controlled synthesis, characterization and reduction of graphene oxide: A convenient method for large scale production, *Egyptian Journal of Basic and Applied Sciences*, 4 (1), 74-79.
- Erdogan, Z. O., Akin, I. ve Kucukkolbasi, S., 2018, A new non-enzymatic sensor based on TiO₂-Ag/polypyrrole for electrochemical detection of tyramine, *Synthetic Metals*, 246, 96-100.
- Eren, B., Solmaz, S., Eren, Z., Mercan, S., Sağır, D. ve Yılmaz, B., 2017, The Effects of High Dose Paracetamol on Thyroid Follicularepithelial Cells in Rat, *The Turkish Journal of Occupational/Environmental Medicine and Safety*, 2 (1 (1)), 172-172.
- Eyers, S., Weatherall, M., Jefferies, S. ve Beasley, R., 2011, Paracetamol in pregnancy and the risk of wheezing in offspring: a systematic review and meta-analysis, *Clinical & Experimental Allergy*, 41 (4), 482-489.
- Ghanbari, K. ve Bonyadi, S., 2018, An electrochemical sensor based on reduced graphene oxide decorated with polypyrrole nanofibers and zinc oxide–copper oxide p–n junction heterostructures for the simultaneous voltammetric determination of ascorbic acid, dopamine, paracetamol, and tryptophan, *New Journal of Chemistry*, 42 (11), 8512-8523.
- Gyamlani, G. G. ve Parikh, C. R., 2002, Acetaminophen toxicity: suicidal vs accidental, *Critical Care*, 6 (2), 1-5.
- Harraz, F. A., Faisal, M., Ismail, A. A., Al-Sayari, S., Al-Salami, A., Al-Hajry, A. ve Al-Assiri, M., 2019, TiO₂/reduced graphene oxide nanocomposite as efficient

- ascorbic acid amperometric sensor, *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 832, 225-232.
- Hasanpour, F., Taei, M. ve Tahmasebi, S., 2018, Ultra-sensitive electrochemical sensing of acetaminophen and codeine in biological fluids using CuO/CuFe₂O₄ nanoparticles as a novel electrocatalyst, *Journal of Food and Drug Analysis*, 26 (2), 879-886.
- Hikmah, U., Stavila, E., Suhendar, D., Aimon, A. H. ve Iskandar, F., 2019, The Effect of Microwave Duty Cycle on The Electrical Conductivity of Reduced Graphene Oxide (rGO), *Journal of Physics: Conference Series*, 012076.
- Howland, R. D., Mycek, M. J., Harvey, R. A. ve Champe, P. C., 2006, Lippincott's illustrated reviews: Pharmacology, Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia.
- Hummers Jr, W. S. ve Offeman, R. E., 1958, Preparation of graphitic oxide, *Journal of the American Chemical Society*, 80 (6), 1339-1339.
- Ibáñez-Redín, G., Wilson, D., Gonçalves, D. ve Oliveira Jr, O., 2018, Low-cost screen-printed electrodes based on electrochemically reduced graphene oxide-carbon black nanocomposites for dopamine, epinephrine and paracetamol detection, *Journal of Colloid and Interface Science*, 515, 101-108.
- Jabbar, A., Yasin, G., Khan, W. Q., Anwar, M. Y., Korai, R. M., Nizam, M. N. ve Muhyodin, G., 2017, Electrochemical deposition of nickel graphene composite coatings: effect of deposition temperature on its surface morphology and corrosion resistance, *RSC Advances*, 7 (49), 31100-31109.
- Jayasena, B. ve Subbiah, S., 2011, A novel mechanical cleavage method for synthesizing few-layer graphenes, *Nanoscale Research Letters*, 6 (1), 1-7.
- Jeevanandham, G., Jerome, R., Murugan, N., Preethika, M., Vediappan, K. ve Sundramoorthy, A. K., 2020, Nickel oxide decorated MoS₂ nanosheet-based non-enzymatic sensor for the selective detection of glucose, *RSC Advances*, 10 (2), 643-654.
- Jiang, Z., Li, G. ve Zhang, M., 2017, A novel electrochemical sensor Based on SH-beta-cyclodextrin functionalized gold nanoparticles/reduced-graphene oxide nanohybrids for ultrasensitive electrochemical sensing of acetaminophen and ofloxacin, *Int. J. Electrochem. Sci*, 12 (6), 5157-5173.
- Kalantar-zadeh, K. ve Ou, J. Z., 2016, Biosensors based on two-dimensional MoS₂, *Acs Sensors*, 1 (1), 5-16.
- Kayaalp, O. ve Farmakolojisinin, U. T. S. S. S., 2009, Temelleri, *Kayaalp OS, (Editör). Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji'de. Ankara: Pelikan Yayıncılık*, 623-660.
- Ke, H., Pang, Z., Xu, Y., Chen, X., Fu, J., Cai, Y., Huang, F. ve Wei, Q., 2014, Graphene oxide improved thermal and mechanical properties of electrospun methyl stearate/polyacrylonitrile form-stable phase change composite nanofibers, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 117 (1), 109-122.
- Keerthi, M., Boopathy, G., Chen, S.-M., Chen, T.-W., Rwei, S.-P. ve Liu, X., 2019, An Efficient Electrochemical Sensor Based on Ag Nanoparticle Decorated MnO₂/reduced Graphene Oxide Ternary Nanocomposite for Detection of Acetaminophen in Human Urine Sample, *Int. J. Electrochem. Sci*, 14, 346-358.
- Kenarkob, M. ve Pourghobadi, Z., 2019, Electrochemical sensor for acetaminophen based on a glassy carbon electrode modified with ZnO/Au nanoparticles on functionalized multi-walled carbon nano-tubes, *Microchemical Journal*, 146, 1019-1025.

- Khalid, W. E. F. W., Arip, M. N. M., Jasmani, L. ve Lee, Y. H., 2019, A new sensor for methyl paraben using an electrode made of a cellulose nanocrystal–reduced graphene oxide nanocomposite, *Sensors (Basel, Switzerland)*, 19 (12).
- Kubiak, A., Siwińska-Ciesielczyk, K. ve Jesionowski, T., 2018, Titania-based hybrid materials with ZnO, ZrO₂ and MoS₂: A review, *Materials*, 11 (11), 2295.
- Kuruş, M., Söğütü, G., Fırat, Y., Eşrefoğlu, M., Yoloğlu, S., Öztürk, F. ve Otlı, A., 2009, The histopathological effect of resveratrol in thyroid tissue of rats exposed to cigarette smoke, *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 29 (5), 1183-1190.
- Kükner, A., Öner, J., Çolakoğlu, N., Öner, H. ve Ozan, E., 2002, Anti Tiroid ilaçların Sıçan Parafolliküler (C) Hücrelerine Etkileri, *T Klin J Med Sci*, 22s.
- Lazarus, N. ve Fedder, G., 2011, Integrated vertical parallel-plate capacitive humidity sensor, *Journal of Micromechanics and Microengineering*, 21 (6), 065028.
- Li, C., Si, W., Wu, Y., Zhang, C., Lei, W. ve Hao, Q., 2018, Electrochemical Determination of Paracetamol at Poly (3-Methylthiophene)/Reduced Graphene Oxide Modified Glassy Carbon Electrode, *Nano*, 13 (09), 1850104.
- Li, J., Liu, J., Tan, G., Jiang, J., Peng, S., Deng, M., Qian, D., Feng, Y. ve Liu, Y., 2014, High-sensitivity paracetamol sensor based on Pd/graphene oxide nanocomposite as an enhanced electrochemical sensing platform, *Biosensors and Bioelectronics*, 54, 468-475.
- Li, S., Ma, Y., Liu, Y., Xin, G., Wang, M., Zhang, Z. ve Liu, Z., 2019, Electrochemical sensor based on a three dimensional nanostructured MoS₂ nanosphere-PANI/reduced graphene oxide composite for simultaneous detection of ascorbic acid, dopamine, and uric acid, *RSC Advances*, 9 (6), 2997-3003.
- Lin, D., Su, Z. ve Wei, G., 2018, Three-dimensional porous reduced graphene oxide decorated with MoS₂ quantum dots for electrochemical determination of hydrogen peroxide, *Materials Today Chemistry*, 7, 76-83.
- Liu, J., Ke, J., Li, Y., Liu, B., Wang, L., Xiao, H. ve Wang, S., 2018a, Co₃O₄ quantum dots/TiO₂ nanobelt hybrids for highly efficient photocatalytic overall water splitting, *Applied Catalysis B: Environmental*, 236, 396-403.
- Liu, X., Huo, X., Liu, P., Tang, Y., Xu, J., Liu, X. ve Zhou, Y., 2017, Assembly of MoS₂ nanosheet-TiO₂ nanorod heterostructure as sensor scaffold for photoelectrochemical biosensing, *Electrochimica Acta*, 242, 327-336.
- Liu, X., Liu, P., Tang, Y., Yang, L., Li, L., Qi, Z., Li, D. ve Wong, D. K., 2018b, A photoelectrochemical aptasensor based on a 3D flower-like TiO₂-MoS₂-gold nanoparticle heterostructure for detection of kanamycin, *Biosensors and Bioelectronics*, 112, 193-201.
- Luo, L., Shi, M., Zhao, S., Tan, W., Lin, X., Wang, H. ve Jiang, F., 2019, Hydrothermal synthesis of MoS₂ with controllable morphologies and its adsorption properties for bisphenol A, *Journal of Saudi Chemical Society*, 23 (6), 762-773.
- Ma, B., Guo, H., Wang, M., Li, L., Jia, X., Chen, H., Xue, R. ve Yang, W., 2019, Electrocatalysis of Cu–MOF/graphene composite and its sensing application for electrochemical simultaneous determination of dopamine and paracetamol, *Electroanalysis*, 31 (6), 1002-1008.
- Manal, A., Hendawy, H. A., Eldin, G. M. ve El-Sherif, Z. A., 2019, Application of nano graphene-modified electrode as an electrochemical sensor for determination of tapentadol in the presence of paracetamol, *Journal of the Iranian Chemical Society*, 16 (5), 1123-1130.
- Marcano, D. C., Kosynkin, D. V., Berlin, J. M., Sinitskii, A., Sun, Z., Slesarev, A., Alemany, L. B., Lu, W. ve Tour, J. M., 2010, Improved synthesis of graphene oxide, *ACS Nano*, 4 (8), 4806-4814.

- Mazloun-Ardakani, M., Rajabzadeh, N., Dehghani-Firouzabadi, A., Sheikh-Mohseni, M. A., Benvidi, A., Naeimi, H., Akbari, M. ve Karshenas, A., 2012, Carbon nanoparticles and a new derivative of hydroquinone for modification of a carbon paste electrode for simultaneous determination of epinephrine and acetaminophen, *Analytical Methods*, 4 (7), 2127-2133.
- Novoselov, K. S., Geim, A. K., Morozov, S. V., Jiang, D., Zhang, Y., Dubonos, S. V., Grigorieva, I. V. ve Firsov, A. A., 2004, Electric field effect in atomically thin carbon films, *Science*, 306 (5696), 666-669.
- Orhan, H. ve Şahin, G., 2001, In vitro effects of NSAIDS and paracetamol on oxidative stress-related parameters of human erythrocytes, *Experimental and Toxicologic Pathology*, 53 (2-3), 133-140.
- Pacifici, G. M. ve Allegaert, K., 2015, Clinical Pharmacology of Paracetamol in Neonates: A Review, *Current Therapeutic Research*, 77, 24-30.
- Patel, L., Buckels, A. C., Kinghorn, I. J., Murdock, P. R., Holbrook, J. D., Plumpton, C., Macphie, C. H. ve Smith, S. A., 2003, Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR γ activators, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 300 (2), 472-476.
- Percin, S., 2008, Using the ANP approach in selecting and benchmarking ERP systems, *Benchmarking: An International Journal*.
- Ponnaiah, S. K., Periakaruppan, P. ve Vellaichamy, B., 2018, New electrochemical sensor based on a silver-doped iron oxide nanocomposite coupled with polyaniline and its sensing application for picomolar-level detection of uric acid in human blood and urine samples, *The Journal of Physical Chemistry B*, 122 (12), 3037-3046.
- Prabakar, S. R. ve Narayanan, S. S., 2007, Amperometric determination of paracetamol by a surface modified cobalt hexacyanoferrate graphite wax composite electrode, *Talanta*, 72 (5), 1818-1827.
- Qi, P., Wang, J., Wang, X., Wang, X., Wang, Z., Xu, H., Di, S., Wang, Q. ve Wang, X., 2018, Sensitive determination of fenitrothion in water samples based on an electrochemical sensor layered reduced graphene oxide, molybdenum sulfide (MoS₂)-Au and zirconia films, *Electrochimica Acta*, 292, 667-675.
- Ren, W., Zhou, W., Zhang, H. ve Cheng, C., 2017, ALD TiO₂-coated flower-like MoS₂ nanosheets on carbon cloth as sodium ion battery anode with enhanced cycling stability and rate capability, *ACS Applied Materials & Interfaces*, 9 (1), 487-495.
- Saito, C., Yan, H.-M., Artigues, A., Villar, M. T., Farhood, A. ve Jaeschke, H., 2010, Mechanism of protection by metallothionein against acetaminophen hepatotoxicity, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 242 (2), 182-190.
- Selvam, S. P., Hansa, M. ve Yun, K., 2020, Simultaneous differential pulse voltammetric detection of uric acid and melatonin based on a self-assembled Au nanoparticle–MoS₂ nanoflake sensing platform, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 307, 127683.
- Shao, Y., Wang, J., Wu, H., Liu, J., Aksay, I. A. ve Lin, Y., 2010, Graphene based electrochemical sensors and biosensors: a review, *Electroanalysis*, 22 (10), 1027-1036.
- Shetti, N. P., Malode, S. J., Nayak, D. S., Aminabhavi, T. M. ve Reddy, K. R., 2019, Nanostructured silver doped TiO₂/CNTs hybrid as an efficient electrochemical sensor for detection of anti-inflammatory drug, cetirizine, *Microchemical Journal*, 150, 104124.
- Shu, Y., Zhang, L., Cai, H., Yang, Y., Zeng, J., Ma, D. ve Gao, Q., 2020, Hierarchical Mo₂C@ MoS₂ nanorods as electrochemical sensors for highly sensitive detection

- of hydrogen peroxide and cancer cells, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 311, 127863.
- Taei, M. ve Jamshidi, M. S., 2017, A voltammetric sensor for simultaneous determination of ascorbic acid, noradrenaline, acetaminophen and tryptophan, *Microchemical Journal*, 130, 108-115.
- Tanuja, S., Swamy, B. K. ve Pai, K. V., 2017, Electrochemical determination of paracetamol in presence of folic acid at nevirapine modified carbon paste electrode: A cyclic voltammetric study, *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 798, 17-23.
- Tarcan, R., Todor-Boer, O., Petrovai, I., Leordean, C., Astilean, S. ve Botiz, I., 2020, Reduced graphene oxide today, *Journal of Materials Chemistry C*, 8 (4), 1198-1224.
- Tavakolian, E. ve Tashkhourian, J., 2016, An Electrochemical Sensor based on Reduced Graphene oxide-Silver Nanocomposite Modified Carbon Paste Electrode for Acetaminophen Determination, *Analytical & Bioanalytical Electrochemistry*, 8 (2), 219-233.
- Tetlow, H., De Boer, J. P., Ford, I., Vvedensky, D., Coraux, J. ve Kantorovich, L., 2014, Growth of epitaxial graphene: Theory and experiment, *Physics Reports*, 542 (3), 195-295.
- Tezerjani, M. D., Benvidi, A., Firouzabadi, A. D., Mazloum-Ardakani, M. ve Akbari, A., 2017, Epinephrine electrochemical sensor based on a carbon paste electrode modified with hydroquinone derivative and graphene oxide nano-sheets: Simultaneous determination of epinephrine, acetaminophen and dopamine, *Measurement*, 101, 183-189.
- Tian, X., Liu, L., Li, Y., Yang, C., Zhou, Z., Nie, Y., Wang, Y., 2018, Nonenzymatic electrochemical sensor based on CuO-TiO₂ for sensitive and selective detection of methyl parathion pesticide in ground water, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 256, 135-142.
- Topçu, A. A., 2012, A green pathway for the production of chemically exfoliated graphene sheets with the assistance of microwave irradiation, *Koç University Graduate School of Sciences & Engineering*, İstanbul.
- Türkmen, E., 2015, Glikoz tayini için bir biyosensör geliştirilmesi, *Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Konya.
- Villalonga, R., Díez, P., Eguílaz, M., Martínez, P. ve Pingarron, J. M., 2012, Supramolecular immobilization of xanthine oxidase on electropolymerized matrix of functionalized hybrid gold nanoparticles/single-walled carbon nanotubes for the preparation of electrochemical biosensors, *ACS Applied Materials & Interfaces*, 4 (8), 4312-4319.
- Wang, H., Zhang, S., Li, S. ve Qu, J., 2018, Electrochemical sensor based on palladium-reduced graphene oxide modified with gold nanoparticles for simultaneous determination of acetaminophen and 4-aminophenol, *Talanta*, 178, 188-194.
- Wang, T., Tang, T., Gao, Y., Chen, Q., Zhang, Z., Bian, H., 2019, Hydrothermal preparation of Ag-TiO₂-reduced graphene oxide ternary microspheres structure composite for enhancing photocatalytic activity, *Physica E: Low-dimensional Systems and Nanostructures*, 112, 128-136.
- Yagati, A. K., Go, A., Vu, N. H. ve Lee, M.-H., 2020, A MoS₂-Au nanoparticle-modified immunosensor for T3 biomarker detection in clinical serum samples, *Electrochimica Acta*, 342, 136065.
- Yin, H., Shang, K., Meng, X. ve Ai, S., 2011, Voltammetric sensing of paracetamol, dopamine and 4-aminophenol at a glassy carbon electrode coated with gold

- nanoparticles and an organophilic layered double hydroxide, *Microchimica Acta*, 175 (1-2), 39.
- Yu, H., Xu, J., Liu, Z., Li, Y. ve Jin, Z., 2018, Functionalization of sheet structure MoS₂ with CeO₂-Co₃O₄ for efficient photocatalytic hydrogen evolution, *Journal of Materials Science*, 53 (21), 15271-15284.
- Zang, J., Ryu, S., Pugno, N., Wang, Q., Tu, Q., Buehler, M. J. ve Zhao, X., 2013, Multifunctionality and control of the crumpling and unfolding of large-area graphene, *Nature Materials*, 12 (4), 321-325.
- Zhan, D., Ni, Z., Chen, W., Sun, L., Luo, Z., Lai, L., Yu, T., Wee, A. T. S. ve Shen, Z., 2011, Electronic structure of graphite oxide and thermally reduced graphite oxide, *Carbon*, 49 (4), 1362-1366.
- Zhang, D., Jiang, C. ve Zhou, X., 2018, Fabrication of Pd-decorated TiO₂/MoS₂ ternary nanocomposite for enhanced benzene gas sensing performance at room temperature, *Talanta*, 182, 324-332.
- Zhang, M., Liu, J., Nie, F. ve Zheng, J., 2015a, Facile synthesis of TiO₂-functionalized graphene nanosheet-supported Ag catalyst and its electrochemical oxidation of nitrite, *Journal of the Iranian Chemical Society*, 12 (9), 1535-1542.
- Zhang, W., Xiao, X., Zheng, L. ve Wan, C., 2015b, Fabrication of TiO₂/MoS₂@zeolite photocatalyst and its photocatalytic activity for degradation of methyl orange under visible light, *Applied Surface Science*, 358, 468-478.
- Zhang, W., Xiao, X., Zheng, L. ve Wan, C., 2015c, Fabrication of TiO₂/MoS₂ composite photocatalyst and its photocatalytic mechanism for degradation of methyl orange under visible light, *The Canadian Journal of Chemical Engineering*, 93 (9), 1594-1602.
- Zhao, J., Zhang, Z., Yang, S., Zheng, H. ve Li, Y., 2013, Facile synthesis of MoS₂ nanosheet-silver nanoparticles composite for surface enhanced Raman scattering and electrochemical activity, *Journal of Alloys and Compounds*, 559, 87-91.
- Zhao, P., Ni, M., Chen, C., Zhou, Z., Li, X., Li, C., Xie, Y. ve Fei, J., 2019, Stimuli-enabled switch-like paracetamol electrochemical sensor based on thermosensitive polymer and MWCNTs-GQDs composite nanomaterial, *Nanoscale*, 11 (15), 7394-7403.
- Zheng, X., Feng, J., Zong, Y., Miao, H., Hu, X., Bai, J. ve Li, X., 2015, Hydrophobic graphene nanosheets decorated by monodispersed superparamagnetic Fe₃O₄ nanocrystals as synergistic electromagnetic wave absorbers, *Journal of Materials Chemistry C*, 3 (17), 4452-4463.