

T.C.
ISPARTA UYGULAMALI BİLİMLER ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

KALİKSAREN MODİFİYE KALEM GRAFİT ELEKTROTLAR
İLE TOFASİTİNİB'İN VOLTAMETRİK TAYİNİ

Aykut YALABIK

Danışman
Doç. Dr. Tuğba SARDOHAN KÖSEOĞLU

ISPARTA - 2023



© 2023 [Aykut YALABIK]

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇİNDEKİLER	i
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
ÇİZELGELER DİZİNİ	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ	1
1.1. Kaliksarenler	1
1.1.1. Kaliks[n]arenler ve yapısal özellikleri	1
1.1.2. Kaliksarenlerin bazı fiziksel özellikleri	3
1.1.3. Kaliks[n]arenlerin isimlendirilmesi	4
1.1.4. Kaliks[n]arenlerin türevlendirilmesi	5
1.2. Tofasitinib Sitrata	6
1.3. Elektrokimya	9
1.4. Voltametri	10
1.4.1. Voltametri de akımlar	11
1.4.1.1. Nernst eşitliği	12
1.4.2. Elektroanalitik yöntemler	13
1.4.3. Voltametrik yöntemler	14
1.4.3.1. Doğrusal taramalı voltametri.....	15
1.4.3.2. Normal puls voltametrisi.....	16
1.4.3.3. Diferansiyel puls voltametrisi (DPV).....	16
1.4.3.4. Dönüşümlü voltametri.....	16
1.4.3.5. Kare dalga voltametrisi (SWV).....	17
1.4.4. Elektrotlar.....	19
1.4.4.1. Çalışma elektrotu	19
1.4.4.2. Referans elektrotlar	19
1.4.4.3. Karşıt elektrot.....	20
2. KAYNAK ÖZETLERİ	21
3. MATERYAL VE YÖNTEM	25
3.1. Kullanılan Cihazlar	25
3.1.1. Potentiostat/ Galvanostat cihazı	25
3.1.2. pH metre.....	25
3.1.3. SEM cihazı	26
3.2. Elektrotlar.....	26
3.3. Hücreler.....	27
3.4. Kullanılan Kimyasal Maddeler	28
3.5. Kullanılan Çözeltiler	30
3.5.1. Tampon çözeltisi	30
3.5.2. Elektrotların hazırlanmasında kullanılan çözeltiler	30
3.5.3. Girişim yapan türlerin (askorbik asit, kafein, glikoz) stok çözeltilerinin hazırlanması	31
3.6. Yöntem	31
3.6.1. Polimer modifiye elektrotların hazırlanması.....	31
3.6.2. Elektrot hazırlama parametrelerinin optimizasyonu	32
3.6.2.1. Tarama hızı.....	32

3.6.2.2. Döngü sayısı.....	32
3.6.2.3. Kaliks[4]aren/PPy/KGE, Kaliks[6]aren/PPy/KGE ve Kaliks[8]aren/PPy/KGE elektrot derişimi	32
3.6.3. Analiz işleminin yapılması.....	32
3.6.4. Girişim yapan türler	33
3.6.5. Gerçek numune deneylerinde kullanılan farmasötik ve idrar numunelerinin hazırlanması	33
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	35
4.1. SEM Analizi.....	35
4.2. SEM-EDS Analizi.....	37
4.3. Elektrotların CV Metodu Kullanılarak Hazırlanması	40
4.3.1. PPy elektrodun hazırlanması.....	40
4.3.2. Kaliks[4]aren/PPy/KGE elektrodun hazırlanması	41
4.3.3. Kaliks[6]aren/PPy/KGE elektrodun hazırlanması	41
4.3.4. Kaliks[8]aren/PPy/KGE elektrodun hazırlanması	42
4.4. PPy/KGE, Kaliks[4]aren/PPy/KGE, Kaliks[6]aren/PPy/KGE ve Kaliks[8]aren/PPy/KGE Elektrotlarının Elektroaktivitelerinin Azaltılması	43
4.5. Çalışma Elektrotların Optimizasyon Çalışmaları.....	45
4.5.1. Döngü sayısı.....	45
4.5.2. Tarama hızı.....	48
4.5.3. Elektrot cevabına pH'ın etkisi.....	50
4.5.4. Elektrot cevabına kaliks[n]aren derişiminin etkisi.....	52
4.6. Tofasitinib Sitrat İlaç Etken Maddesinin Analizi.....	54
4.7. Girişim Etkisi	62
4.8. Gerçek Numune Çalışması.....	62
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	64
KAYNAKLAR	66
ÖZGEÇMİŞ	71

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

KALİKSAREN MODİFİYE KALEM GRAFİT ELEKTROTLAR İLE TOFASİTİNİB'İN VOLTAMETRİK TAYİNİ

Aykut YALABIK

Isparta Uygulamalı Bilimler Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Tuğba SARDOHAN KÖSEOĞLU

Tofasitinib, romatoid artrit ve sedef hastalığı başta olmak üzere çeşitli otoimmün hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Tedavi sırasında ilaç konsantrasyonunun kesin kontrolünü sağlamak amacıyla tofasitinib miktarını belirlemek için hızlı ve hassas bir yöntem geliştirmek büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada, elektrokimyasal olarak kaliks[n]aren türevi bileşiklerle modifiye edilerek hazırlanmış kalem grafit elektrotlar ile tofasitinibin voltametrik tayini gerçekleştirilmiş ve yeni bir yöntem geliştirilmiştir.

Elektrokimyasal çalışmalarda, çalışma elektrotu olarak modifiye kalem grafit elektrot (KGE), referans elektrot olarak susuz Ag/AgCl elektrot ve karşıt elektrot olarak Pt tel elektrot kullanılmıştır. Kalem grafit elektrotlar üç farklı kaliks[n]aren türevi (kaliks[4]aren, kaliks[6]aren, kaliks[8]aren) ile hazırlanmıştır. Elektrotların hazırlanması dönüşümlü voltametri (CV) yöntemi, hazırlanan elektrotlarla tofasitinib tayini ise diferansiyel puls voltametri (DPV) yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Elektrotların yüzey karakterizasyonu taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile elementel analizleri ise SEM-EDS analizi ile yapılmıştır. Tofasitinib tayin deneyleri Britton-Robinson tampon çözeltisinde (%10 (v/v) asetonitril-su) gerçekleştirilmiştir. Optimizasyon çalışmalarına göre optimum pH değerinin 4, döngü sayısının 5 ve tarama hızının 100 mV/s olduğu belirlenmiştir. Optimum kaliks[n]aren konsantrasyonu ise her üç bileşik için de 0.005 M olarak bulunmuştur. Tofasitinib tayininde olası girişim yapabilecek türlerden askorbik asit, kafein ve glikoz varlığında deneyler gerçekleştirilmiş ve belirtilen bileşiklerin tofasitinib tayininde önemli ölçüde etkilemedikleri görülmüştür. Geliştirilen elektrotlar ile gerçek numune çalışmaları kapsamında tablet formülasyonu ve idrar numunesinde tofasitinib tayini deneyleri yapılmıştır.

Her iki numune için sonuçlar değerlendirildiğinde geri kazanım değerlerinin % 98.0-101.5 aralığında olduğu belirlenmiştir. Tayin limiti (LOD) sırasıyla kaliks[4]aren için 0.0275 ppm, kaliks[6]aren için 0.0212 ppm ve kaliks[8]aren için 0.0184 ppm olarak hesaplanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kaliksaren, Kalem grafit elektrot, Tofasitinib, Voltametri

2023, 72 sayfa

ABSTRACT

Master's Thesis

VOLTAMMETRIC DETERMINATION OF TOFACITINIB WITH CALIX[N]ARENE MODIFIED PENCIL GRAPHITE ELECTRODES

Aykut YALABIK

**Isparta University of Applied Sciences
The Institute of Graduate Education
Department of Biomedical Engineering**

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Tuğba SARDOHAN KÖSEOĞLU

Tofacitinib is used in the treatment of various autoimmune diseases, particularly employed in rheumatoid arthritis and psoriasis illnesses. Determining the amount of tofacitinib in order to provide precise control of drug concentration during treatment is of great importance in order to develop a rapid and sensitive method. In this study, voltammetric determination of tofacitinib is performed with pencil graphite electrodes prepared by electrochemically modified with calix[n]arene derivative compounds, and a new method is developed.

In electrochemical studies, modified pencil graphite electrode (PGE) is used as working electrode, anhydrous Ag/AgCl electrode as reference electrode and Pt wire electrode as counter electrode. Pencil graphite electrodes are prepared with three different calix[n]arene derivatives (calix[4]arene, calix[6]arene, calix[8]arene). The preparation of the electrodes is carried out by the cyclic voltammetry (CV) method, and the determination of tofacitinib with the prepared electrodes is carried out by the differential pulse voltammetry (DPV) method. The surface characterization of the electrodes and elemental analysis are done by scanning electron microscopy (SEM), and SEM-EDS respectively. Tofacinib experiments are performed in Britton-Robinson buffer solution (10% (v/v) acetonitrile-water). In accordance with the optimization studies, it is determined that the optimum pH value is 4, the number of cycles is 5 and the scanning speed is 100 mV/s. The optimum calix[n]arene concentration is found to be 0.005 M for all three compounds. Experiments are carried out in the presence of ascorbic acid, caffeine and glucose, which may interfere with the determination of tofacitinib, and it is observed that the mentioned compounds did not significantly affect the determination of tofacitinib. With the developed electrodes, within the scope of real sample studies, tablet formulation and tofacitinib determination in urine samples are also carried out.

When the results for both samples are evaluated, it is determined that the recovery values are in the range of 98.0-101.5 %. The limit of detection (LOD) is calculated as 0.0275 ppm for calix[4]arene, 0.0212 ppm for calix[6]arene, and 0.0184 ppm for calix[8]arene, respectively.

Key Words: Calixaren, Pencil graphite electrode, Tofacitinib, Voltammetry

2023, 72 pages

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında, araştırmalarımın yürütülmesinde her türlü desteği sağlayan karşılaştığım zorlukları aşmamda yardımcı olan, maddi manevi desteğini ve emeğini hiçbir zaman esirgemeyen tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Tuğba SARDOHAN KÖSEOĞLU'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, tez çalışmamda kalıks[n]arenlerin temin edilmesinde yardımcı olan Prof. Dr. Esengül KIR'a teşekkürlerimi sunarım.

2021-YL1-0120 No`lu Proje ile tezimi maddi olarak destekleyen Isparta Uygulamalı Bilimler Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi Başkanlığı'na teşekkür ederim

Tezimin her aşamasında beni yalnız bırakmayan aileme, bu süre boyunca her türlü desteklerini benden esirgemeyen her daim yanımda olan yakın arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Aykut YALABIK
ISPARTA, 2023

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1.1. Kaliks[n]arenlerin yapısal şekilleri ve benzediği kupa şekli	2
Şekil 1.2. p-ter-Bütikaliks[4]arenin farklı gösterimleri ve türevlendirilmeye açık bölgeleri	2
Şekil 1.3. Kaliks[n]arenin oluşum reaksiyonu	3
Şekil 1.4. Kaliks[4]aren, kaliks[6]aren ve kaliks[8]arenlerin yapıları ve numaralandırılması	4
Şekil 1.5. Kaliksarenlerin farklı birimlerle türevlendirilmesi	6
Şekil 1.6. Tofositinib kimyasal yapısı	7
Şekil 1.7. Tofositinib sentetik yolu	9
Şekil 1.8. Üçlü elektrot sistemi	11
Şekil 1.9. Yaygın olarak kullanılan voltametrik tekniklerin sınıflandırılması	14
Şekil 1.10. Voltametrik yöntemlerin sınıflandırılması	15
Şekil 1.11. a) Elektrota uygulanan potansiyel programı ve b) Elde edilen voltamogram	15
Şekil 1.12. Döngüsel voltametri için tipik uyarma sinyali-üçgen bir potansiyel dalga biçimi	17
Şekil 1.13. Bir kare dalga voltametrisinde uyarma sinyalinin oluşumu	18
Şekil 1.14. Tersinir bir reaksiyon için kare dalga voltamogramı	18
Şekil 1.15. Voltametrik analizlerde kullanılan çalışma elektrotları	19
Şekil 3.1. Autolab Potentiostat/ Galvanostat PGSTAT- 302N cihazı	25
Şekil 3.2. Seven Multi pH/iyon metre cihazı	26
Şekil 4.1. Optimum koşullarda hazırlanan elektrotların SEM görüntüleri (100 µm) (a) PPy/KGE elektrot, (b) Kaliks[4]aren/PPy/KGE elektrot, c) Kaliks[6]aren/PPy/KGE elektrot, d) Kaliks[8]aren/PPy/KGE elektrot.....	35
Şekil 4.2. Optimum koşullarda hazırlanan elektrotların SEM görüntüleri (20 µm) (a) PPy/KGE elektrot, (b) Kaliks[4]aren/PPy/KGE elektrot, c) Kaliks[6]aren/PPy/KGE elektrot, d) Kaliks[8]aren/PPy/KGE elektrot.....	36
Şekil 4.3. Optimum koşullarda hazırlanan elektrotların SEM görüntüleri (10 µm) (a) PPy/KGE elektrot, (b) Kaliks[4]aren/PPy/KGE elektrot, c) Kaliks[6]aren/PPy/KGE elektrot, d) Kaliks[8]aren/PPy/KGE elektrot.....	36
Şekil 4.4. PPy/KGE elektrodun SEM-EDS grafiği	37
Şekil 4.5. Kaliks[4]aren/PPy/KGE elektrodun SEM-EDS grafiği	38
Şekil 4.6. Kaliks[6]aren/PPy/KGE elektrodun SEM-EDS grafiği	39
Şekil 4.7. Kaliks[8]aren/PPy/KGE elektrodun SEM-EDS grafiği	39
Şekil 4.8. PPy/KGE elektrotunun dönüşümlü voltamogramı	40
Şekil 4.9. Kaliks[4]aren/PPy/KGE elektrotunun dönüşümlü voltamogramı	41
Şekil 4.10. Kaliks[6]aren/PPy/KGE elektrotunun dönüşümlü voltamogramı	42
Şekil 4.11. Kaliks[8]aren/PPy/KGE elektrotunun dönüşümlü voltamogramı	42
Şekil 4.12. 0.1 M LiClO ₄ çözeltisinde PPy/KGE elektrodun 4 DP voltamogramı	43
Şekil 4.13. 0.1 M LiClO ₄ çözeltisinde Kaliks[4]aren/PPy/KGE elektrodun DP voltamogramı	44
Şekil 4.14. 0.1 M LiClO ₄ çözeltisinde Kaliks[6]aren/PPy/KGE elektrodun DP voltamogramı	44
Şekil 4.15. 0.1 M LiClO ₄ çözeltisinde Kaliks[8]aren/PPy/KGE elektrodun DP voltamogramı	45
Şekil 4.16. PPy/KGE Elektrot için döngü sayısı ile akım değerleri arasındaki ilişki	46

Şekil 4.17. Kaliks[4]aren/PPy/KGE Elektrot için döngü sayısı ile akım değerleri arasındaki ilişki	46
Şekil 4.18. Kaliks[6]aren/PPy/KGE Elektrot için döngü sayısı ile akım değerleri arasındaki ilişki	47
Şekil 4.19. Kaliks[8]aren/PPy/KGE Elektrot için döngü sayısı ile akım değerleri arasındaki ilişki	47
Şekil 4.20. PPy/KGE için tarama hızı ile akım değerleri arasındaki ilişki	48
Şekil 4.21. Kaliks[4]aren/PPy/KGE için tarama hızı ile akım değerleri arasındaki ilişki.....	49
Şekil 4.22. Kaliks[6]aren/PPy/KGE için tarama hızı ile akım değerleri arasındaki ilişki.....	49
Şekil 4.23. Kaliks[8]aren/PPy/KGE için tarama hızı ile akım değerleri arasındaki ilişki.....	50
Şekil 4.24. PPy/KGE için pH ile akım değerleri arasındaki ilişki	51
Şekil 4.25. Kaliks[4]aren/PPy/KGE için pH ile akım değerleri arasındaki ilişki	51
Şekil 4.26. Kaliks[6]aren/PPy/KGE için pH ile akım değerleri arasındaki ilişki	52
Şekil 4.27. Kaliks[8]aren/PPy/KGE için pH ile akım değerleri arasındaki ilişki	52
Şekil 4.28. Kaliks[4]aren/PPy/KGE elektrot için madde miktarı ile akım değerleri arasındaki ilişki	53
Şekil 4.29. Kaliks[6]aren/PPy/KGE elektrot için madde miktarı ile akım değerleri arasındaki ilişki	53
Şekil 4.30. Kaliks[8]aren/PPy/KGE elektrot için madde miktarı ile akım değerleri arasındaki ilişki	54
Şekil 4.31. Tofasitinip tayininde PPy/KGE elektrodunun 0.1 ppm-0.5 ppm derişim aralığında elde edilen DP voltamogramı.....	55
Şekil 4.32. Tofasitinip tayininde Kaliks[4]aren/PPy/KGE elektrodunun 0.1 ppm-0.8 ppm derişim aralığında elde edilen DP voltamogramı	55
Şekil 4.33. Tofasitinip tayininde Kaliks[6]aren/PPy/KGE elektrodunun 0.1 ppm-0.8 ppm derişim aralığında elde edilen DP voltamogramı	56
Şekil 4.34. Tofasitinip tayininde Kaliks[8]aren/PPy/KGE elektrodunun 0.1 ppm-0.6 ppm derişim aralığında elde edilen DP voltamogramı	56
Şekil 4.35. 0.3 ppm tofasitinib tayininde PPy/KGE ve Kaliks[4]aren/PPy/KGE elektrotlar ile elde edilen DPV voltamogramlarının karşılaştırılması	57
Şekil 4.36. 0.3 ppm tofasitinib tayininde PPy/KGE ve Kaliks[6]aren/PPy/KGE elektrotlar ile elde edilen DPV voltamogramlarının karşılaştırılması	58
Şekil 4.37. 0.3 ppm tofasitinib tayininde PPy/KGE ve Kaliks[8]aren/PPy/KGE elektrotlar ile elde edilen DPV voltamogramlarının karşılaştırılması	58
Şekil 4.38. Tofasitinib tayininde PPy/KGE elektrot ile elde edilen kalibrasyon grafiği	59
Şekil 4.39. Tofasitinib tayininde Kaliks[4]aren/PPy/KGE elektrot ile elde edilen kalibrasyon grafiği	60
Şekil 4.40. Tofasitinib tayininde Kaliks[6]aren/PPy/KGE elektrot ile elde edilen kalibrasyon grafiği	60
Şekil 4.41. Tofasitinib tayininde Kaliks[8]aren/PPy/KGE elektrot ile elde edilen kalibrasyon grafiği	61

ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa
Çizelge 1.1. Tofasitinib sitratın fizikokimyasal özellikleri	7
Çizelge 1.2. İlkoviç eşitliği açıklamaları.....	12
Çizelge 1.3. Nernst eşitliği açıklamaları	13
Çizelge 3.1. Çalışmada kullanılan kimyasal maddelerin özellikleri	29
Çizelge 4.1. PPY/KGE elektrodun atom miktarları	38
Çizelge 4.2. Kaliks[4] aren/PPY/KGE elektrodun atom miktarları.....	38
Çizelge 4.3. Kaliks[6] aren/PPY/KGE elektrodun atom miktarları.....	39
Çizelge 4.4. Kaliks[8] aren/PPY/KGE elektrodun atom miktarları.....	40
Çizelge 4.5. Çalışmada kullanılan elektrotlar ve analizler sonucu elde edilen parametre değerleri	61
Çizelge 4.6. Girişim etkisi tablosu	62
Çizelge 4.7. İdrar numunesinde tofasitinib tayini ve geri kazanım sonuçları.....	63
Çizelge 4.8. Farmasötik numunesinde tofasitinib tayini ve geri kazanım sonuçları..	63

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACN	Asetonitril
Ag	Gümüş
AgCl	Gümüş klorür
CV	Dönüşümlü voltametri
DPV	Diferansiyel puls voltametrisi
GCE	Camsı karbon elektrot
Hg	Cıva
HPLC	Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
JAK	Januskinase
Kaliks[4]aren/PPy/ GCE	Kaliks[4]aren ile modifiye edilmiş kalem grafit elektrot
Kaliks[6]aren/PPy/ GCE	Kaliks[6]aren ile modifiye edilmiş kalem grafit elektrot
Kaliks[8]aren/PPy/ GCE	Kaliks[8]aren ile modifiye edilmiş kalem grafit elektrot
KGE	Kalem grafit elektrot
LiClO ₄	Lityum perklorat
NaOH	Sodyum hidroksit
PPy	Polipirol
PPy/GCE	Camsı karbon elektrot polipirol
PPy/KGE	Polipirol kalem grafit elektrot
Pt	Platin
QCM	Kuartz kristal mikroterazi
SEM	Taramalı elektron mikroskobu

1. GİRİŞ

Voltametrik yöntemler arasında yer alan dönüşümlü voltametri (CV) ve diferansiyel puls voltametrisi (DPV), klinik analizler, ilaç endüstrisi, çevre araştırma analizleri, biyosensörlerin geliştirmeleri ve tasarımlarında olmak üzere birçok farklı disiplinlerde sıklıkla kullanılmaktadır (Das vd., 2014).

Bu çalışmada, tofasitinib sitrat etken maddesinin voltametrik tayini için kaliks[n]aren bileşikleri ile modifiye edilmiş kalem grafit elektrotlar, CV yöntemi ile hazırlanıp tofasitinib etken maddesinin elektrokimyasal davranışlarının DPV yöntemiyle incelenmesi amaçlanmaktadır.

1.1. Kaliksarenler

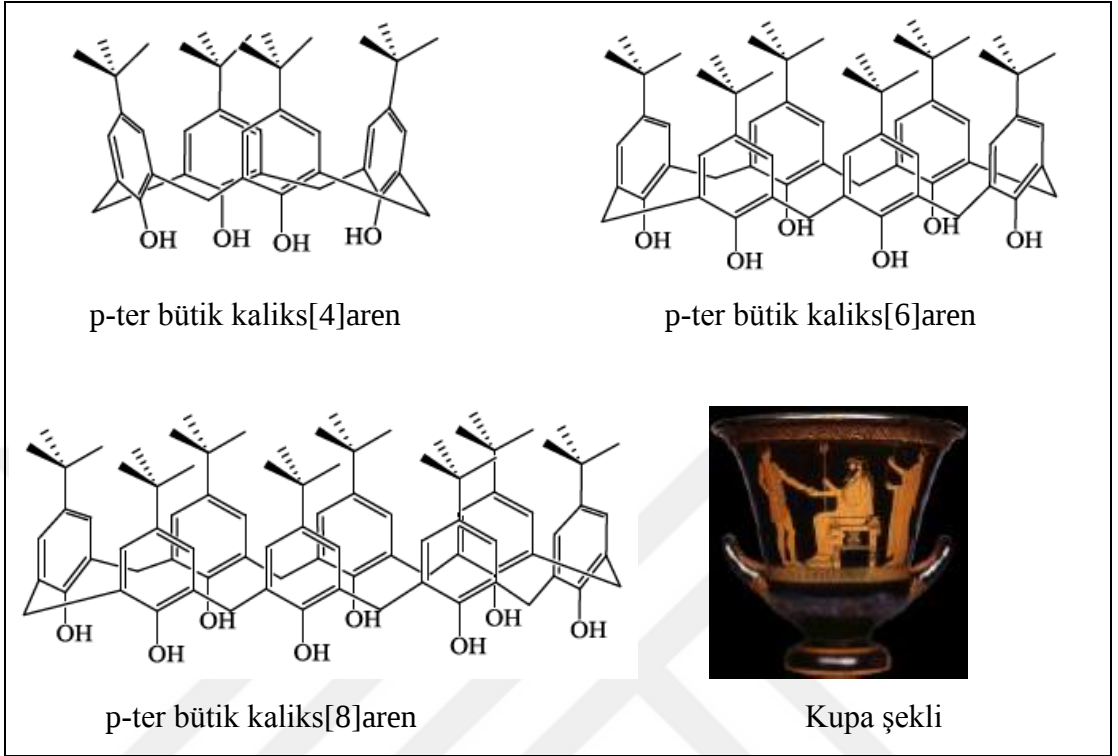
1.1.1. Kaliks[n]arenler ve yapısal özellikleri

Kaliksarenler, eczacılık, mühendislik ve tıp gibi önemli alanlarda sıklıkla kullanılmaktadır. Bilimsel çalışmaların çeşitli alanlarında, tıbbi konuların uygulamalarında, doğanın ve çevrenin korunmasında sensör olarak uygulanmaktadırlar. Ayrıyeten, çeşitlendirilebilen kaliksarenler birçok farklı alanda supramoleküler olarak sentez ve uygulamalarda kullanılmaktadır. Örneğin; sensör (algılayıcı), katalizör, ve çözünürlük ajanı gibi.

Kaliksarenler, diğer makrosiklik bileşiklerden daha kolay sentezlenip fonksiyonlandırılabilirliklerinden ve kafes benzeri yapılara sahip olmalarından dolayı, supramoleküler kimyada konak-konuk mekanizmasında önemli bir rol oynamaktadır. Makrosiklik bileşikler içerisinde en çok tercih edilen bileşiklerdir (Arora vd., 2007; Bayrakçı ve Yılmaz, 2019).

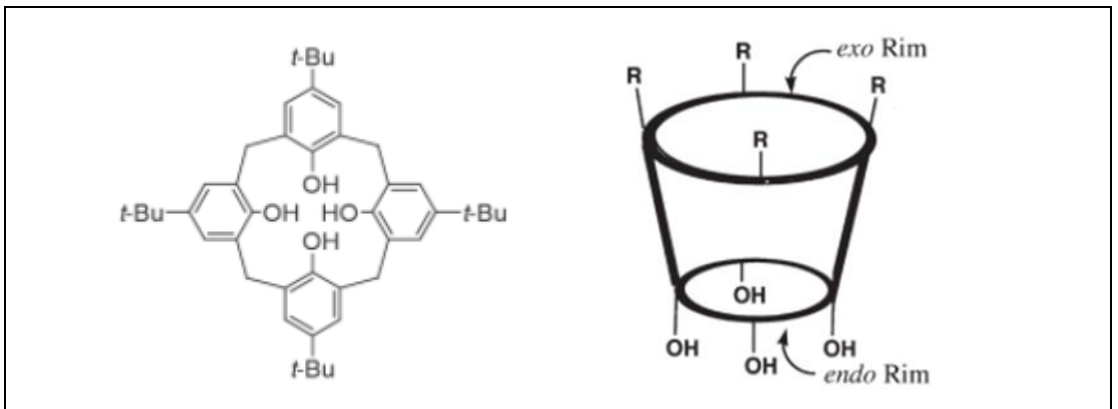
Kaliksarenlerin ismi 1970'li yıllarda C. David Gutsche önderliğinde yapılan çalışmalarla tanınmıştır. Kaliksarenlerin üç boyutlu şekilleri sepete benzetilmektedir. "Kaliks (Calix)" sözcüğü vazo benzeri anlamına gelmektedir. Bilhassa tetramer, şeklini kase benzeri bir yapıya dönüştürür. Gutsche, formaldehit ile p-alkilfenollerin

reaksiyona girmesi sonucu farklı halka boyutlarında bileşikler sentezlendiğini göstermiştir (Özkan, 2018).



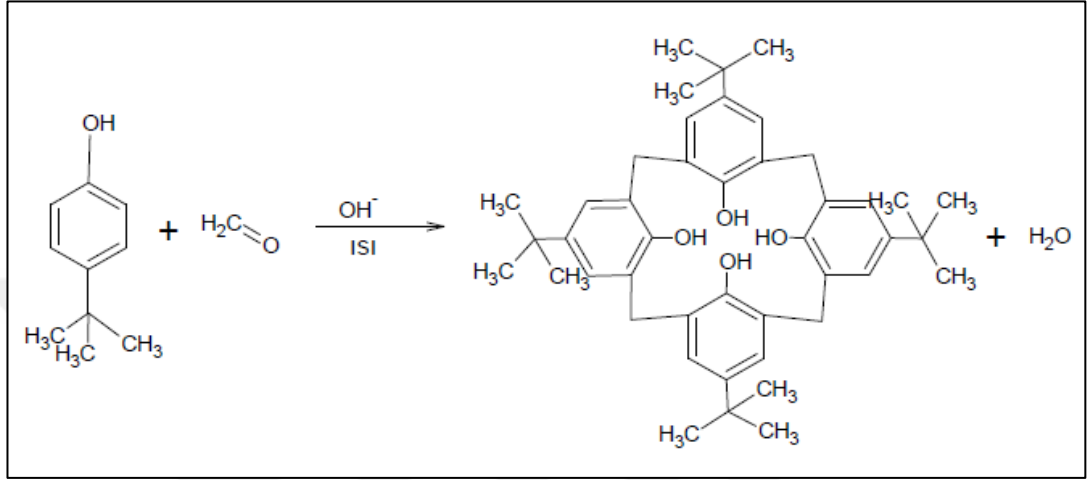
Şekil 1.1. Kaliks[n]arenlerin yapısal şekilleri ve benzediği kupa şekli (Özkan, 2018)

Kaliksarenler, fenolik grupların metilen köprüleri ile bağlanarak belirli bir silindirik boşluk meydana gelmesi ile oluşurlar. Metal katyonları ve organik moleküller için çok çeşitli boyutlarda reseptör molekülleri olarak hareket edebilirler. Kalisarenlerin yapasını meydana getiren fenolik halkanın p-konumları “exo Rim” alanı olarak, fenolik hidroksil birimlerinin bulunduğu alan ise “endo Rim” alanı olarak isimlendirilmiştir (Wu vd., 2003; Gutsche, 2008).



Şekil 1.2. p-ter-Bütikaliks[4]arenin farklı gösterimleri ve türevlendirilmeye açık bölgeleri (Gutsche, 2008)

Kaliksarenin organik yapısında bulunan fenolik gruplar uzaysal yönelme gösterebilirler. Bunun nedeni ise fenolik grupların metilen köprüleriyle birbirine bağlı olmalarıdır. Bu yönelmeler, fenolik birimlerin miktarına, tepki koşullarına göre, süstitüsyon seviyesine ve bazen de fenolik birimlerin arasındaki bağın uzunluğuna göre farklılık gösterebilmektedir (Yamato vd., 2011).



Şekil 1.3. Kaliks[n]arenin oluşum reaksiyonu (Kocaağa, 2018)

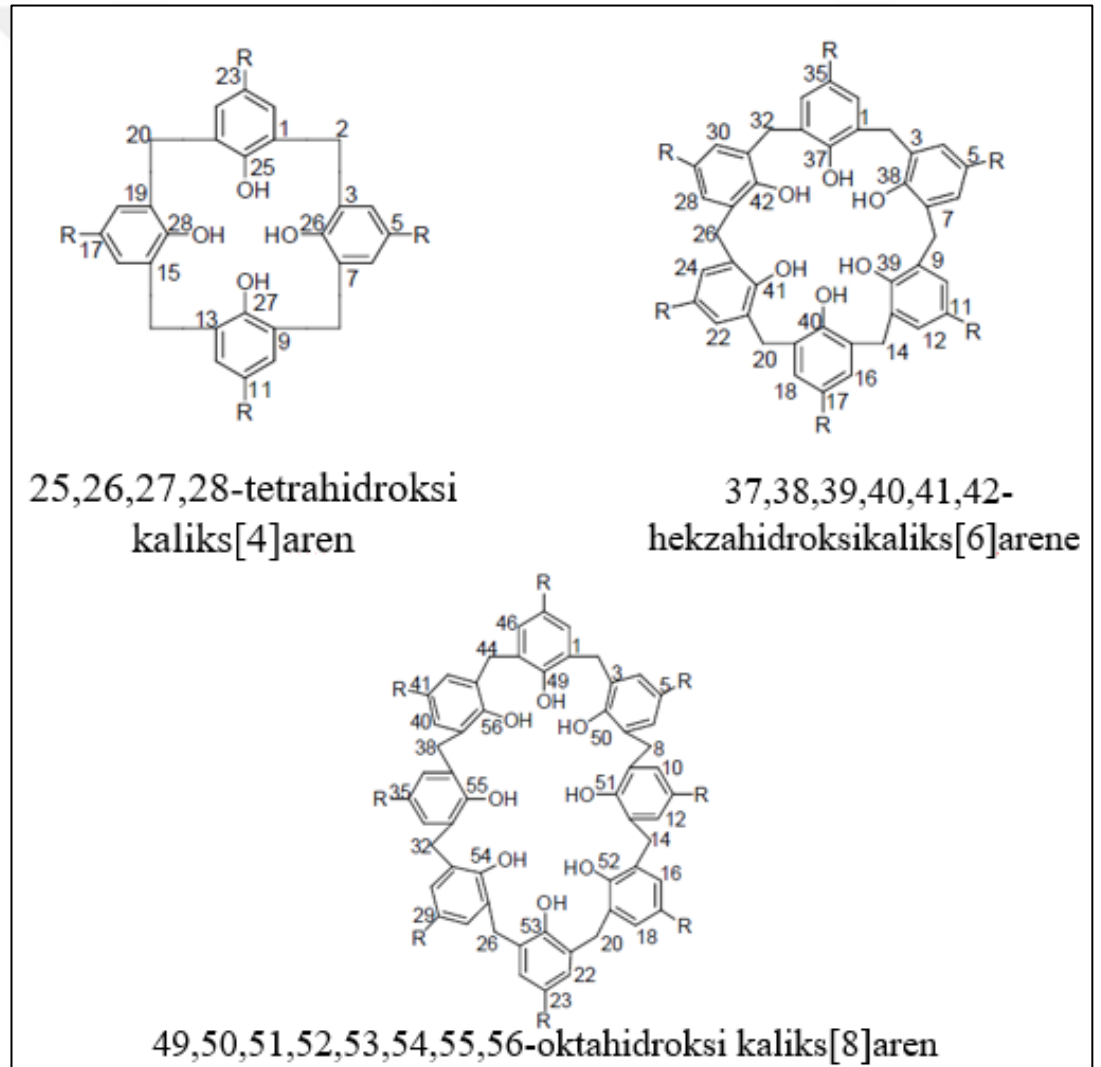
1.1.2. Kaliksarenlerin bazı fiziksel özellikleri

Kaliks[n]arenlerin saflıklarının tespitinde erime noktasının belirlenmesi en önemli kriterdir. Kaliksaren türevlerinin büyük bir kısmı 300°C'nin üzerinde erime noktasına sahiptir. Kaliksarenlerin erime noktadaki büyük ve radikal farklılığın görülmesi, izomerik farklılıkların olmasından kaynaklanmaktadır. Bu farklılıklar kaliksarenlerin sıvılar içindeki çözünürlüklerini de etkilemektedir. Kaliksarenlerin türevlendirilmemiş yapıları, hidrofobik aromatik yapıya sahip olup suda çözünmemeleri ve organik çözücülerde ise belirli oranlarda çözünmeleri kaliksarenlerin saflaştırılmalarında ve karakterizasyonlarında önemli bir yere sahiptir. Kaliksarenler Pridin, Kloroform, dimetil formamit, karbondisülfür ve dimetil sülfoksit gibi organik çözücülerde belirli miktatlarda çözünürler. Kaliksarenlerin çözünürlük özelliklerinin değişmesi için türevlendirilmeleri gerekmektedir. Örneğin, kaliksareleri suda çözünür hale getirebilmek için iyonik grupların bağlanması sağlanabilir. Kaliksarenlerin spektral özellikleri, infrared spektroskopisi (IR), kütle spektrometresi (MS), nükleer manyetik rezonans (NMR), ultraviyole- görünür bölge spektroskopisi (UV-Vis.), X-Ray

kristalografisi ve florimetri gibi yöntemler kullanılarak spektral özellikleri, yapısı ve diğer özellikleri hakkında bilgi edinilebilir (Özkan, 2018).

1.1.3. Kaliks[n]arenlerin isimlendirilmesi

Kaliksarenleri ilk adlandıran bilim insanı Gutsche'dir. Gutsche, 1978 yılında yapılan Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği (IUPAC) kongresinde teklif etmiş olduğu kaliks[n]aren tanımı kabul edilmiştir. Gutsche, aromatik halka üzerindeki süstitüsyonun yerini ve türünü belirtmek için uygun örnekler de kullanmıştır (Bayğu, 2013).

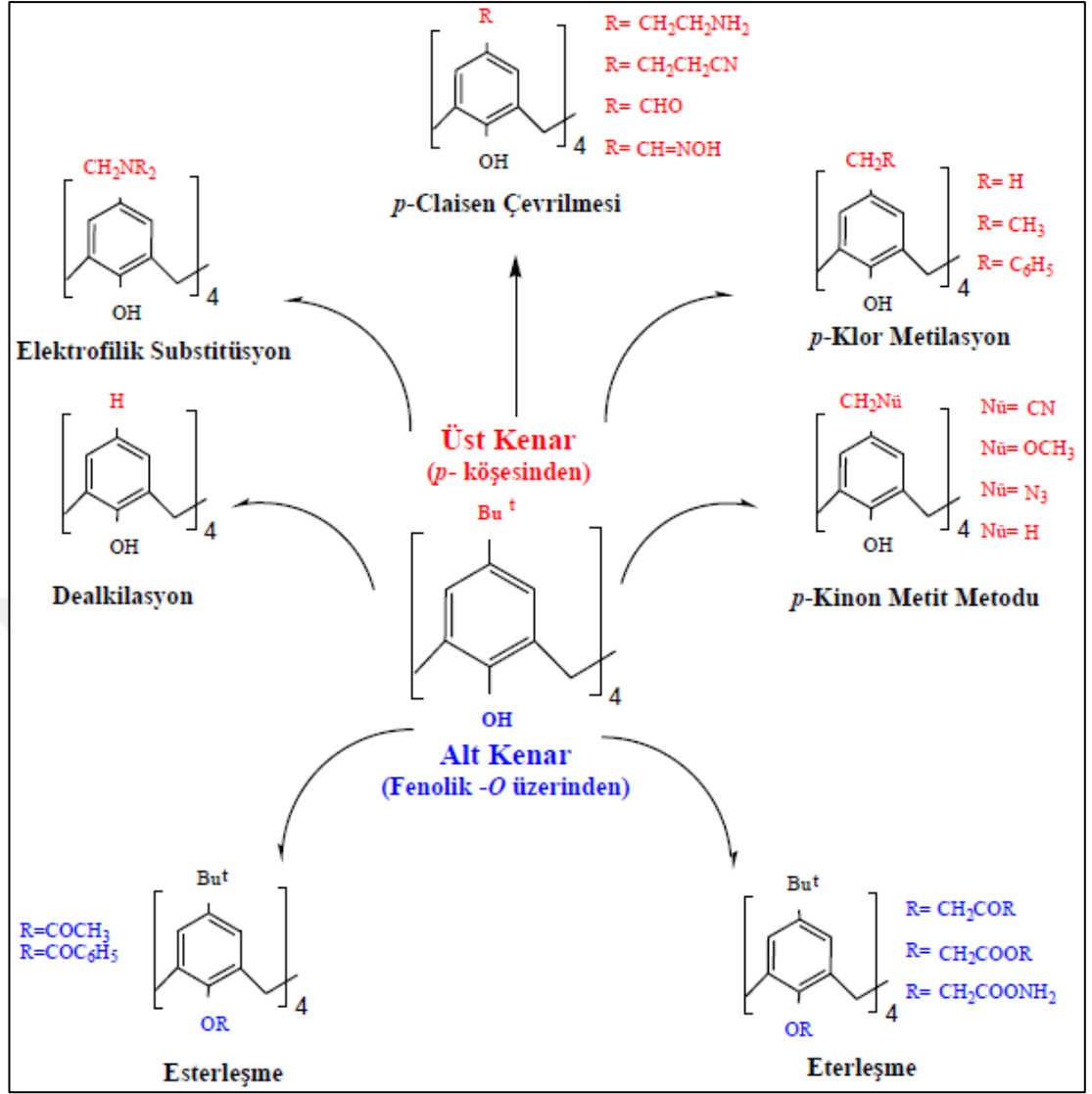


Şekil 1.4. Kaliks[4]aren, kaliks[6]aren ve kaliks[8]arenlerin yapıları ve numaralandırılması (Kocaağa, 2018)

Kaliksarenler siklik tetramer bileşiklerdir ve fenolik halkalardaki metilen gruplarla bağlanarak taç şeklinde bir yapı oluştururlar. Yunan alfabesinde “kaliks (chalice)” taç, aren ise organik kimyada aromatikliği ifade etmek için kullanılır. Gutsche bu bilgilerden yola çıkarak “kaliks[n]aren” şeklinde bir isimlendirme geliştirmiştir (Kocağa, 2018). Şekil 1.4’te kaliks[n]aren türevlerinin yapısı ve isimlendirilmesi verilmiştir.

1.1.4. Kaliks[n]arenlerin türevlendirilmesi

Kaliksarenler ile yapılan çalışmalar, supramoleküler kimyanın daha önemli bir yere sahip olmasına katkı sağlamaktadır. Kaliksarenlerin, birçok organik çözücüdeki çözünürlükleri oldukça azdır. Bu yüzden kaliksarenler, türevlendirildiklerinde hem çözünürlükleri hem de özellikleri iyileşmektedir. Kaliksarenler, kolay türevlendirilmeleri ve yüksek verim ile sentezlenmeleri gibi özelliklerinden dolayı birçok uygulama alanında kullanılmaktadır. Kaliksaren moleküllerinin yapısındaki kararlılık, esneklik, hidrofobik boşluk nedeniyle molekül veya iyon taşıyıcı olarak, enantiyomerlerin ayrılmasında, sensör ve membran teknikleri gibi çalışma alanlarında sıklıkla kullanılmaktadır. Kaliksarenlerin türevlendirilebildiği iki farklı bölge bulunmaktadır. Bu bölgelerden biri fenolik hidroksi grubunun yer aldığı “lower rim” ve diğeri ise p-ter-bütil grubunun yer aldığı “upper rim” olarak adlandırılır (Çançin, 2021).



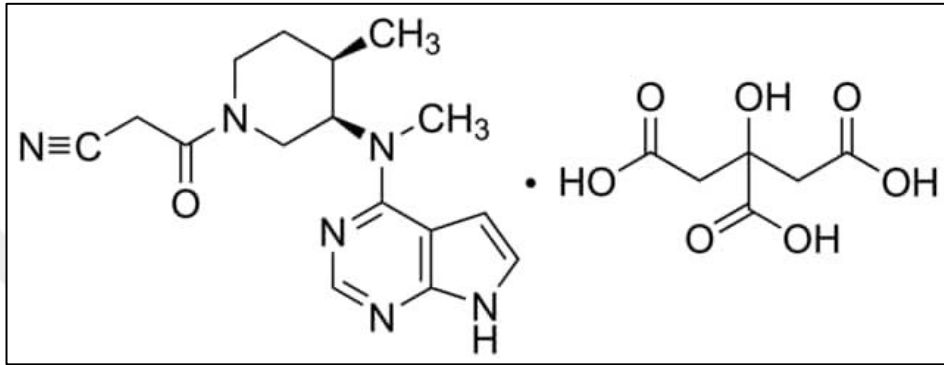
Şekil 1.5. Kaliksarenlerin farklı birimlerle türevlendirilmesi (Koç, 2013)

1.2. Tofasitinib Sitrat

Tofasitinib sitrat, Pfizer tarafından keşfedilen ve geliştirilen 2012 yılında FDA tarafından otoimmün hastalıkların tedavisinde onanan ilk januskinase (JAK) inhibitör sınıfına ait bir ilaçtır (Prathyusha Naik ve Sekhar, 2018; Gündüz ve Elçin, 2018). Tofasitinib, JAK'ın kinaz bölgesinin katalitik yarığında adenosin trifosfat (ATP) bağlanma bölgesine bağlanan geri dönüşümlü, rekabetçi bir inhibitördür (Tran vd., 2019). Çizelge 1.1'de tofasitinibin fizikokimyasal özellikleri, Şekil 1.6'da tofasitinibin kimyasal yapısı verilmiştir.

Çizelge 1.1. Tofasitinib sitratın fizikokimyasal özellikleri

Özellikler	Veriler
Molekül formülü	$C_{22}H_{28}N_6O_8$
Molekül ağırlığı	504.5 g/mol
Yoğunluk	1.296 g/cm ³
Sudaki çözünürlük	0.299 mg/mL
pK _a (Bazik)	5.30



Şekil 1.6. Tofasitinib kimyasal yapısı

JAK ailesi, sitokin aracılı sinyal iletiminde rol oynayan bir grup tirozin kinaza (hücre içi reseptörler olmadan) verilen addır. Bu, Sinyal Transdüserleri ve Transkripsiyon Aktivatörleri (JAK-STAT) yolu olarak bilinir. Bu yoldaki transkripsiyon faktörlerine STAT denir. JAK-STAT yolu bölünme, farklılaşma ve apoptoz açısından hematopoietik hücreleri düzenlediği için hematopoezde çok önemlidir. Aynı zamanda embriyonik gelişimde rol oynar (Saygılı ve Ebaş, 2019; Eun Kim vd., 2020).

JAK ailesine ait inhibitörler;

- Tofasitinib,
- Baricitinib,
- Ruksolitinib,
- Peficitinib,
- Upadacitinib,
- Filgotonib,
- Momelotinib,
- Oklacitinib,
- Decernotinib,

- Fedratinib,
- Pacritinib,
- Cerdulatinib,
- Solcitinib,

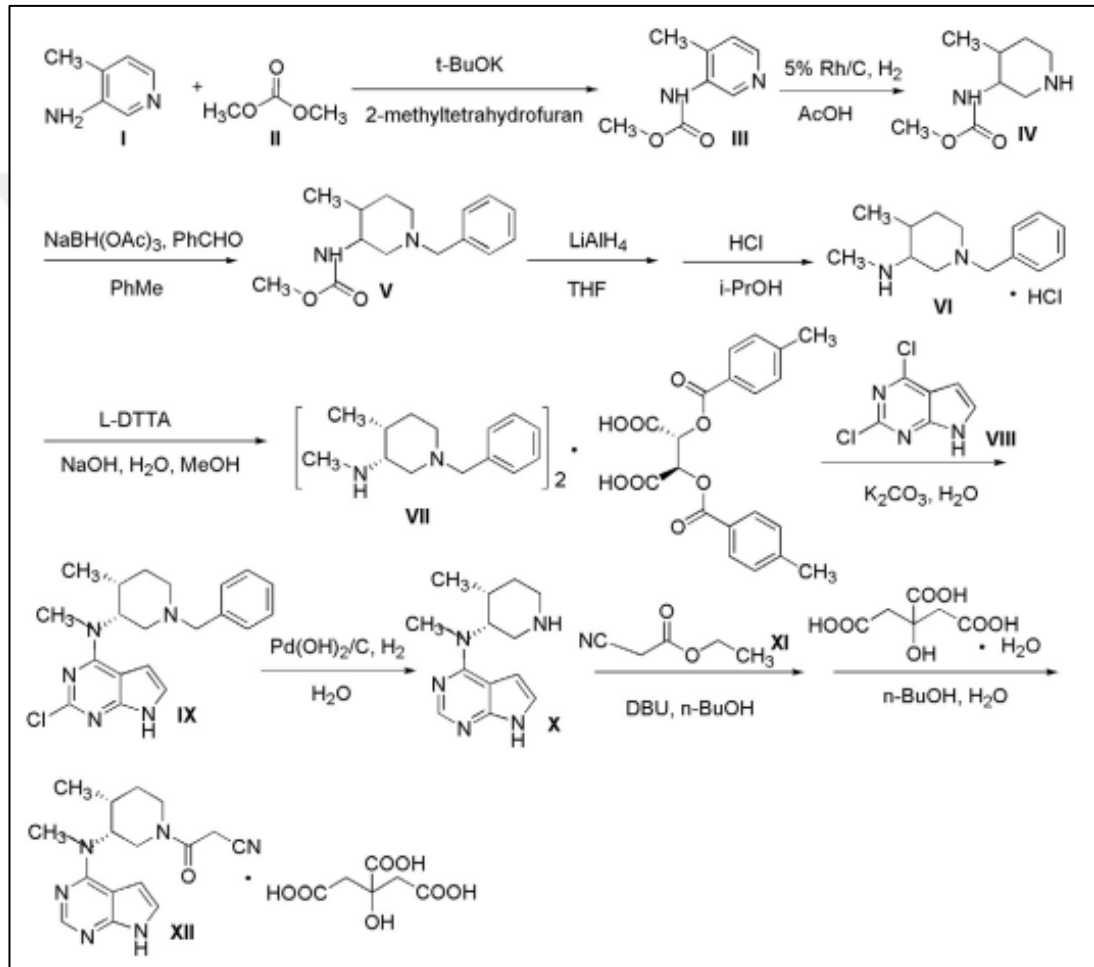
14 farklı inhibitör türü mevcut olup bu inhibitörlerin kullanıldığı başlıca hastalıklar;

- Sedef hastalığı,
- Liken planus Kutanöz lupus eritematozus Piyoderma gangrenozum,
- Egzama,
- Saçkıran,
- Vitiligo,
- Plak sedef hastalığı,
- Akut ve kronik graft versus host hastalığı,
- Miyeloproliferatif neoplazmalar (MPN),
- Romatoid artrit (RA),
- Şiddetli kombine immün yetmezlik (SCID),
- Ankilozan spondilit (Bel Romatizması),
- Juvenil idiyopatik artrit (Çocukluk Romatizması) gibi hastalıkların tedavisinde kullanılırlar (Saygılı ve Ebaş, 2019).

JAK sınıfı dört kinazdan oluşur. JAK1, JAK2, JAK3 ve Tirozin Kinaz2. Kinazların her biri farklı reseptörle alakalıdır (Gündüz ve Elçin, 2018). Tofasitinib, adenozin trifosfat kinazın aktif bölgesine rekabetçi bir şekilde bağlanan ve sinyal transdüksiyonunun aktivasyonunu önleyen JAK1, JAK2, JAK3 ve TYK2'nin oral yoldan temin edilebilen, küçük moleküllü bir JAK ailesi inhibitörüdür (Saygılı ve Ebaş, 2019). Tofasitinibin farmakokinetiğini anlamak ve biyolojik örneklerdeki konsantrasyonunu ölçmek için yöntemler geliştirmek gerekir. Bugüne kadar bildirilen yöntemler arasında HPLC ve sıvı kromatografi tandem kütle spektrometrisini (LC – MS / MS) yöntemleri bulunmaktadır fakat bu yöntemler çok karmaşıktır.

Tofasitinib, ciddi derecede aktif romatoid artrit ve sedef hastalığı dahil olmak üzere çeşitli otoimmün hastalıkları olan hastaların tedavisi için onaylanmıştır. Son

zamanlarda, tofasitinib, kronik olarak orta ile şiddetli ülseratif koliti tedavi etmek için ilk oral JAK inhibitörü olarak da kullanılmaktadır. Ayrıca tofasitinib, abatasept, adalimumab ve etanersept gibi biyolojik hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaçlardan daha büyük etkinliğe sahiptir ve daha sık monoterapide kullanılır (Eun Kim vd., 2020). Ayrıca tofasitinib ve diğer Janus kinaz inhibitörlerinin vitiligo tedavisinde etkili olabileceği düşünülmektedir (Craiglow ve King, 2015). Şekil 1.7’de tofasitinibin elde edilmesi için gerekli olan basamaklar aşağıda verilmiştir.



Şekil 1.7. Tofasitinib sentetik yolu (Wu vd., 2017)

1.3. Elektrokimya

Malzemelerin elektrik enerjisine bağlı olarak meydana gelen kimyasal değişimleri elektrik sinyallerine dönüştürüp inceleyen bir bilim dalına elektrokimya, elektrokimyasal olayları çözümlemede kullanılan yöntemlere ise elektroanalitik yöntemler denilmektedir (Yılmaz, 2017).

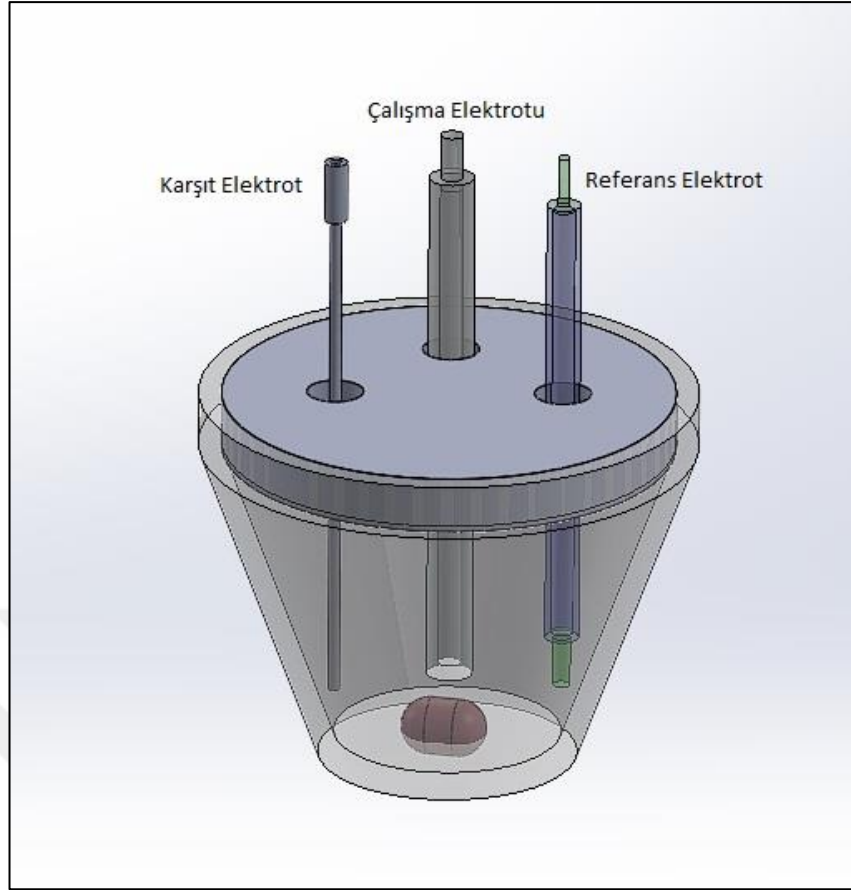
Elektrokimyasal teknikler, oldukça ekonomik malzemeler ile geniş, lineer, dinamik aralığın yanı sıra yüksek hassasiyet, lineer ve kesinlik sunan güçlü ve çok yönlü analitik tekniklerdir (Eskezia, 2017).

Elektrokimyasal işlemler, analizi istenen maddenin içinde bulunduğu çözelti, kimyasal değişime uğraması istenen elektrotlar ve bu sistemi birbirine entegre eden dış devrenin oluşturduğu kimyasal bir hücrede gerçekleşir (Yılmaz, 2016).

1.4. Voltametri

Voltametri, polarografi tekniğine ile yapılan bir yöntemdir ve 1920’li yıllarda bilim adamı Jaroslav Heyrovsky aracılığıyla geliştirilmiş ve uygulanmıştır (Demirhan, 2022). Voltametri ifadesi, Hollandalı kimyacı Izaak Maurits Kolthoff ve ABD’li kimyacı Herbert August Laitinen tarafından 1940 –1941 yıllarında tanıtıldı (Lubert ve Kalcher, 2010). Voltametri, analitik yöntemlerin alt dalı olup en çok kullanılan analitik yöntemlerden biridir. Voltametri, değiştirilebilen potansiyel gerilime karşı değişen akımın ölçülmesi ile analit hakkında bilgi edinebildiğimiz elektroanalitik bir yöntemdir (Kablan, 2015; Demirhan, 2022).

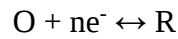
Voltametri, potansiyel uygulamasından kaynaklanan akımın ölçülmesine dayanan elektrokimyasal bir tekniktir. Tipik olarak üç elektrotlu elektrokimyasal hücre kullanılarak gerçekleştirilir (Şekil 1.8). Potansiyostat cihazı ile birlikte üç elektrotun kullanılması, potansiyel fonksiyonların doğru bir şekilde uygulanmasına ve ortaya çıkan akımın ölçülmesine izin verir (Eskezia, 2017).



Şekil 1.8. Üçlü elektrot sistemi

1.4.1. Voltametricide akımlar

Voltametric teknikte, çözeltide bulunan yükseltgenmiş tür (O) potansiyel altında elektrot yüzeyinde,



reaksiyonuna göre n sayıda elektronu bünyesine katarak yüzeyde redüksiyon türü (R) oluşmasını neden olur. Potansiyel eksi yönde taranırsa elektrotun yüzeyinde redüksiyon başlar ve potansiyelin eksi yönde değişime uğraması derişimin eğiminin hızla artmasına neden olur ve sınır akıma dayandığında çözeltideki elektroda gelen aktif madde hızlı bir şekilde redüksüyona uğrar. Redüksüyon sonucunda akım geçişme (difüzyon) ile taşınan madde miktarına bağlı olan akıma geçişme (difüzyon) akımı denir. Difüzyon akımı İlkoviç eşitliği (Eşitlik 1.1) ile hesaplanır. Elektroaktif madde kimyasal tepkime ile elektrot yüzey alanında oluşuyor ise ve bu reaksiyonun gerçekleşme hızı elektrot reaksiyonunun gerçekleşme hızını belirliyorsa bu akıma

Faradaik akım olarak tanımlanır. Eğer akım sadece çözücü madde içeren ve iletkenliği gerçekleştirmek için çözeltiye eklenen yardımcı elektrolit içeren çözeltide oluşuyorsa bu akıma artık akım denir.

Voltametrik tekniklerde, elektroaktif maddelerin bozunma tepkimesi öncesinde ortamda az da olsa bir akım vardır. Bu akım “artık akım” olarak adlandırılmaktadır (Karaman, 2003; Karabudak, 2013).

$$i_d = 0.732 \cdot n \cdot F \cdot C \cdot D^{1/2} \cdot m^{2/3} \cdot t^{1/6} \quad (1.1)$$

Çizelge 1.2. İlkoviç eşitliği açıklamaları

Parametre	Açıklaması
i_d	Difüzyon Akımı (μA)
F	Faraday Sabiti (96485 C/ mole ⁻)
C	Analitin Konsantrasyonu (mmol/L, mM)
D	Difüzyon Katsayısı (cm ² /s)
N	Aktarılan Elektronların Mol Sayısı
M	Cıvanın Akış Hızı (g/s)
T	Cıvanın Damla Ömrü (s)

1.4.1.1. Nernst eşitliği

Elektrot reaksiyonlarının hızı, tersinirliği belirler. Elektronların transfer hızı yüksek ise tersinir, düşük ise tepkime tersinmezdir. Tersinir elektrot reaksiyonlarında polarogramın yükselen kısmında akım potansiyel ilişkisi için kullanılan eşitlik Nernst eşitliğidir (Eşitlik 1.2) (Kablan, 2015).

$$E_{hücre} = \frac{E^0 - 2,303 \frac{RT}{nF} \log Q}{nF \log Q} \quad (1.2)$$

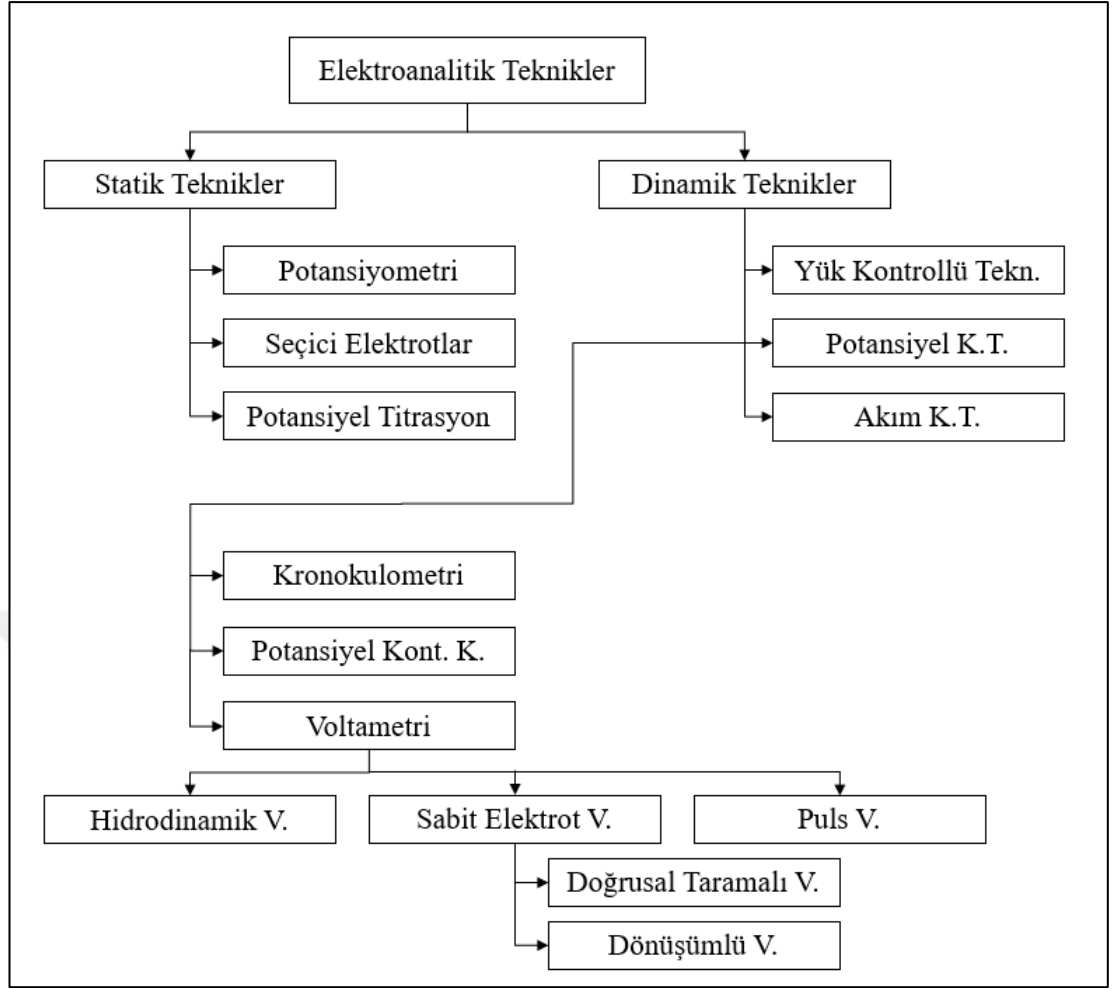
Çizelge 1.3. Nernst eşitliği açıklamaları

Parametre	Açıklaması
R	Evrensel gaz sabiti
E^0	Standart hücre potansiyeli
F	Faraday sabiti (elektron molü başına düşen coulomb sayısı)
T	Kelvin cinsinden mutlak sıcaklık
n	Hücre reaksiyonu sırasında aktarılan elektron sayısı
Q	Kütlelerin etkisini ifade eder

25°C sıcaklık için $2.303 RT / F$ faktörü, 0.0592 değerini almaktadır ve formül haline indirgenir (Demirhan, 2022).

1.4.2. Elektroanalitik yöntemler

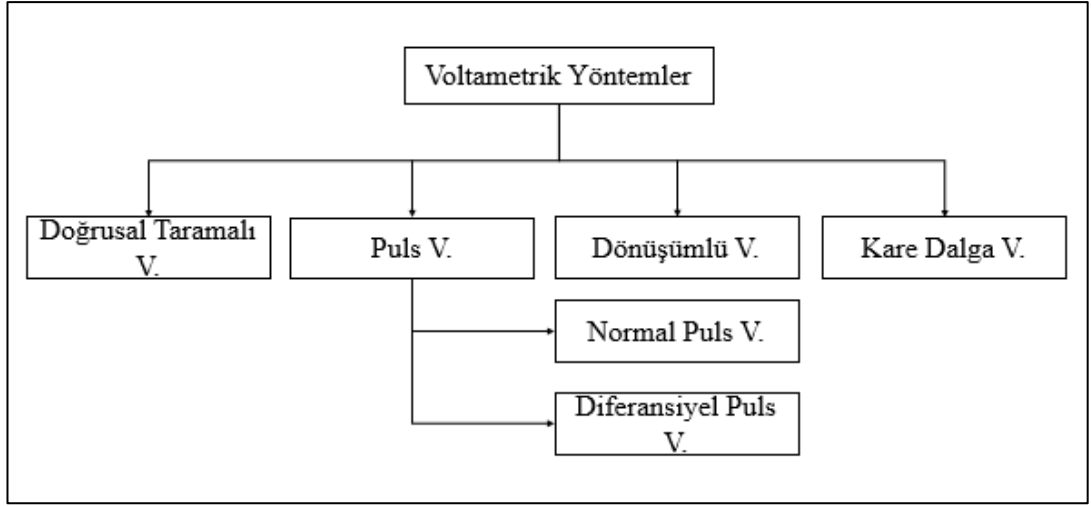
Elektroanalitik teknikler; yük, akım ve potansiyel gibi değişkenlerin ölçüldüğü numune miktarının az olduğu, seçici, maliyeti düşük, ekonomik ve pratik yöntemlerdir. Elektrotların (çalışma elektrotu, referans elektrot ve karşıt elektrot) ve çözeltinin oluşturduğu sisteme potansiyel bir etki verilerek, etki sonucunda sistemin verdiği cevap ölçülür. Analizi yapılacak olan madde, destek elektrolite ya da tampon çözeltisine eklenerek nitel ve nicel analizler yapılır. Yük transferinin hızı, kütle transferinin hızı, stokiyometrisi, kimyasal tepkimelerin hızı, adsorpsiyon derecesi ve denge sabitleri gibi parametreler bilgileri edinilir. Elektroanalitik teknikler (Şekil 1.9) tercih edilen çalışma elektrotuna göre, uygulanan akım veya potansiyelin durumuna göre birçok şekilde sınıflandırılabilir (Kablan, 2015).



Şekil 1.9. Yaygın olarak kullanılan voltametrik tekniklerin sınıflandırılması

1.4.3. Voltametrik yöntemler

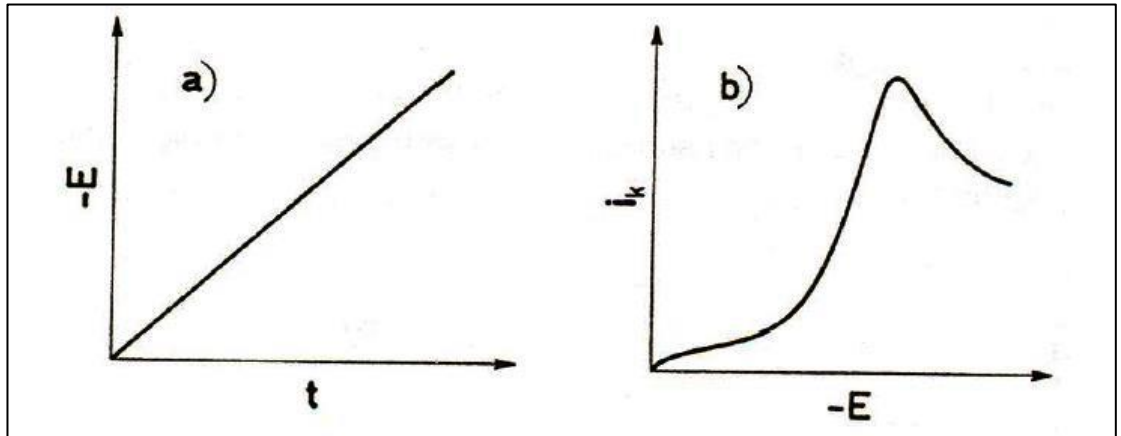
Voltametrde analitik veriler, elektrokimyasal hücre içinde üretilen akımın çalışma elektrodunun potansiyeline karşı çizilmesi ile oluşturulan voltamogram grafikleri ile elde edilir (Skoog, 2004). Şekil 1.10’da voltametrik teknikler verilmiştir.



Şekil 1.10. Voltametrik yöntemlerin sınıflandırılması

1.4.3.1. Doğrusal taramalı voltametri

Doğrusal taramalı voltametri analizlerinde elektroaktif madde içeren durgun çözeltide çalışma elektrotu ile referans elektrot arasına potansiyel bir fark uygulanır. Potansiyel fark doğrusal olarak artarken veya azalırken değişen potansiyele bağlı olarak çalışma elektrotu ile karşıt elektrot arasında oluşan akım ölçülür. Ölçülen akım sonucu elde edilen bu potansiyel-akım cevap eğrisine ise doğrusal voltamogram denir (Aşık, 2020). Şekil 1.11’de doğrusal taramalı voltametride elde edilen voltamogramlar görülmektedir.



Şekil 1.11. a) Elektrota uygulanan potansiyel programı ve b) Elde edilen voltamogram (Aşık, 2020)

1.4.3.2. Normal puls voltametrisi

Polarografide tekniğin duyarlılığı artık akıma bağlıdır. Oluşan artık akımı gidermek için farklı yöntemler geliştirilmiştir. Geliştirilen yöntemlerden biride puls şeklindeki gerilimlerin uygulandığı normal puls polarografisidir (Işıkdağ, 2018).

Başlangıç potansiyeli örnek alınarak her bir damla ömrü sonunda genlikler artırılarak pulsar uygulanır. Uygulanan her bir puls sonunda başlangıç potansiyeline geri dönlür. Bu yapılan işleme normal puls voltametrisi (NPV) dir (Demirhan, 2022).

1.4.3.3. Diferansiyel puls voltametrisi (DPV)

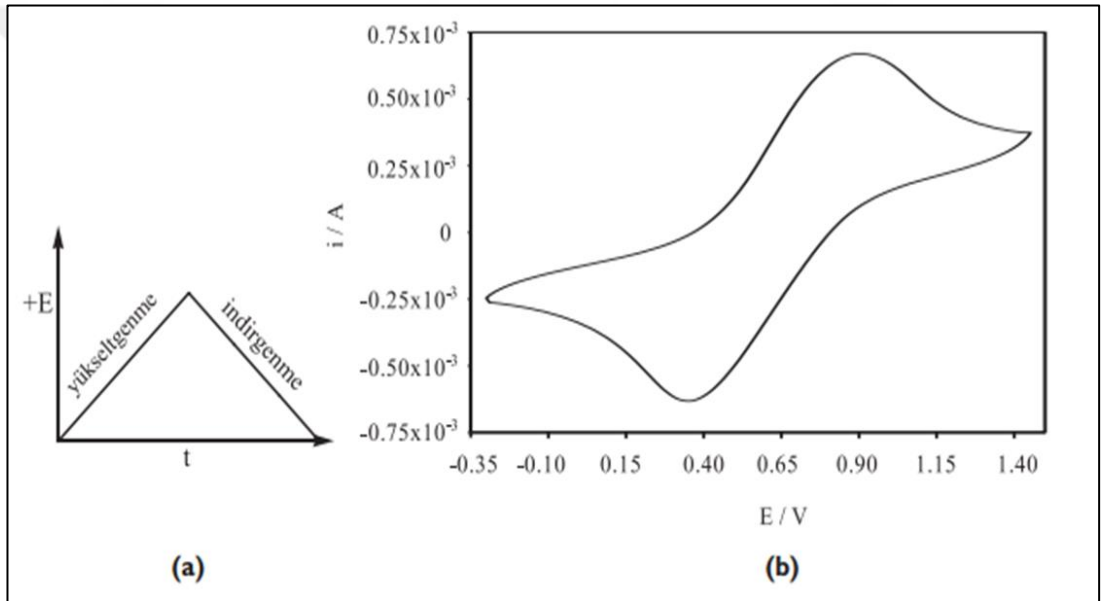
DPV tekniği, eser miktardaki inorganik, organik ve metalik iyon türlerin tayini için sıklıkla kullanılan bir tekniktir. Bu teknikte doğrusal olarak artan gerilim üzerine sabit şiddette puls bindirilir. Bu pulsar, çalışma elektrotuna istenildiği zaman aralıklarında uygulanır. Bu yöntemde akım iki kere ölçülür. Puls uygulamasından hemen önce ve yükleme akımının hemen hemen sıfır olduğu anda iki kez ölçülmektedir. Ölçülen akım farkları ile gerileme karşı grafiğe geçirilerek voltamogram elde edilmektedir. Voltamogramdaki maksimum pikin tepe noktasındaki gerilime pik gerilimi denir ve direkt olarak analiz edilecek maddenin derişimi ile orantılıdır (Perçin, 2008).

1.4.3.4. Dönüşümlü voltametri

Dönüşümlü voltametri (CV) tekniğinin popülaritesi, kapsamlı bir çalışma olmasına ve deneysel voltamogramların şeklinden, konumundan ve zaman davranışından elektrokimyasal sistemlerin anında analizi için çok sayıda basit kriterin bulunmasına yol açmıştır (Compton vd., 2013).

Dönüşümlü voltametri, analit çözeltideki ve yüzeylerdeki elektroaktif türlerin incelenmesi için en uygun voltametrik yöntemlerden biridir. Bu tekniğin kullanım amacı, bileşiklerin redoks özelliklerini karakterize etmek ve redoks reaksiyonlarının mekanizmalarını incelemektir.

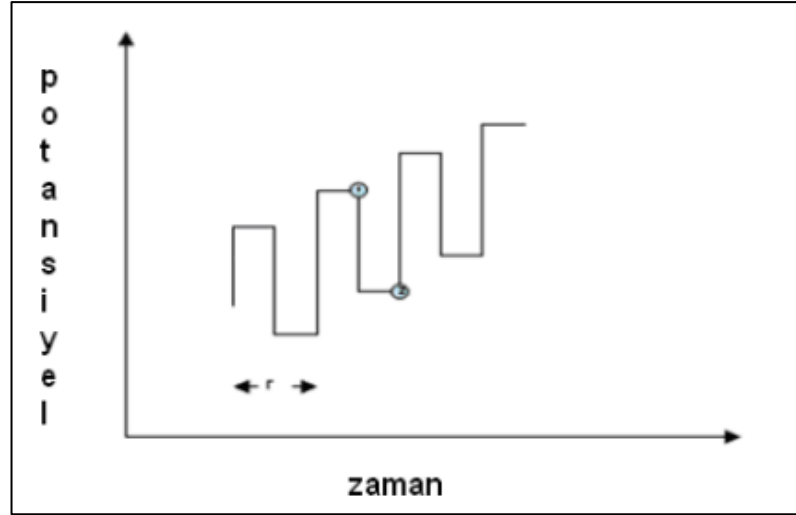
Dönüşümlü voltametri, çalışma elektrotunun potansiyelinin çevriminden oluşur ve elde edilen akım, döngüsel bir voltamogram vermek için potansiyelin bir fonksiyonu olarak kaydedilir. Bu, elektrot yüzeyinde meydana gelen elektrokimyasal reaksiyonlar hakkında bilgi verir. Çalışma elektrotunun potansiyeli, referans elektrota karşı bir potansiyostat aracılığıyla kontrol edilir. Çalışma elektrotu ve referans elektrot boyunca uygulanan kontrol potansiyeli, uyarı sinyali olarak kabul edilebilir. Uyarı sinyali üçgen dalga formuna sahiptir ve doğrusal bir potansiyel taramadır (Şekil 1.12). Çalışma elektroduna uygulanan voltaj, bir başlangıç değerinden doğrusal olarak taranır. E1, önceden belirlenmiş bir sınıra, E2, burada tarama yönü tersine çevrilir. Akım yanıtı, uygulanan potansiyelin bir fonksiyonu olarak çizilir (Aslanoğlu, 1997).



Şekil 1.12. Döngüsel voltametri için tipik uyarı sinyali-üçgen bir potansiyel dalga biçimi (Aslanoğlu, 1997)

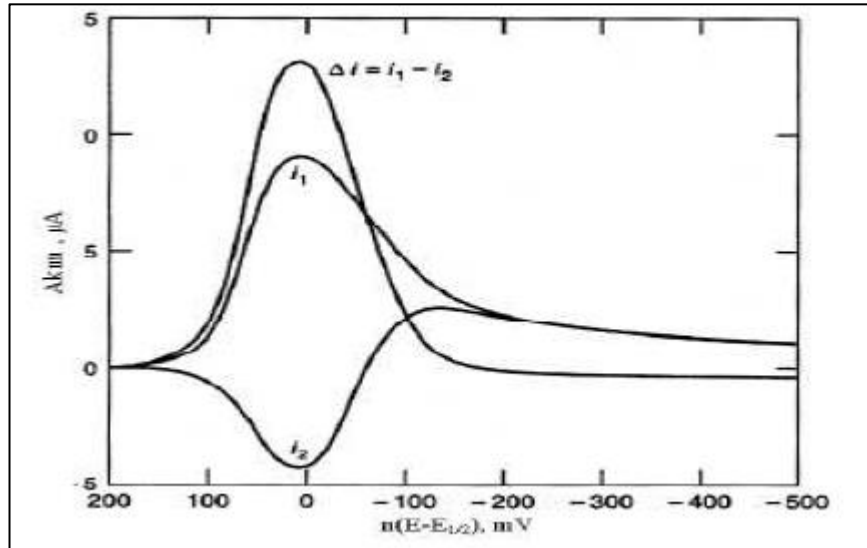
1.4.3.5. Kare dalga voltametrisi (SWV)

SWV tekniği, hızlı ve duyarlı olması sebebiyle tercih edilen voltametrik teknikler arasında yer almaktadır. Voltamogramın zamanı 10 ms'den daha kısa bir zaman diliminde olmaktadır (Yılmaz, 2016).



Şekil 1.13. Bir kare dalga voltametrisinde uyarma sinyalinin oluşumu

Şekil 1.13'te SWV'de üretilen basamaklı sinyal görülmektedir. Bu sinyalde oluşan bacakların puls periyodu ve boyu eşittir. Tersinir bir tepkimenin SWV voltamogramı Şekil 1.14'te verilmiştir. Kare dalganın elektrot tepkimelerinde anodik ve katodik bölgelerindeki akımların farkları alınarak akım hesaplanır. Akımların biri negatif değere sahip olup akım değerlerinin farkı, iki akımın toplam değerini verir. SWV'nin tespit sınırları 10^{-7} - 10^{-8} M olduğundan analiz süresi daha kısa ve tespit sınırı daha düşüktür. Bu SWV'nin analiz işlemlerinde çok tercih edilen bir yöntem olmasının sebebi (Yılmazgüç, 2008).



Şekil 1.14. Tersinir bir reaksiyon için kare dalga voltamogramı (Yılmazgüç, 2008)

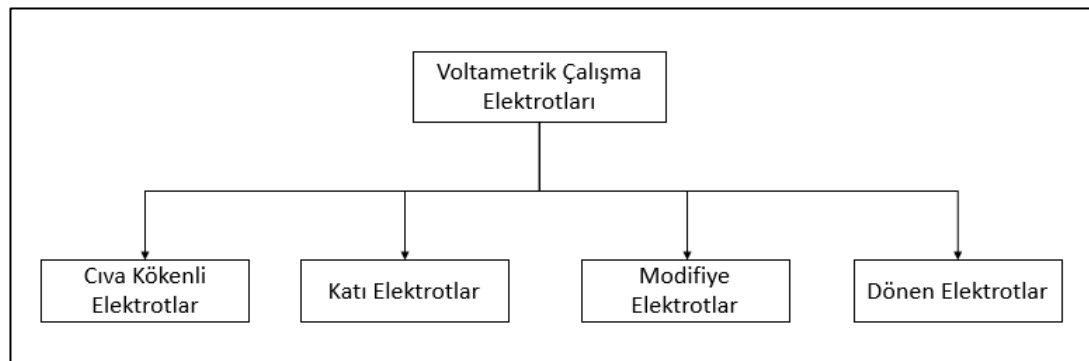
1.4.4. Elektrotlar

Voltametrik yöntemlerle yapılan analizlerde karşıt elektrot, çalışma elektrotu ve referans elektrottan oluşan üçlü elektrot sistemi kullanılmaktadır.

1.4.4.1. Çalışma elektrotu

Voltametrik yöntemlerle yapılan analizlerde çalışma elektrotu analizin sonucunu önemli derecede etkilemektedir. Analiz işlemine başlamadan, çalışma elektrodu belirlenirken elektrot yüzeyinin yeniden üretilebilirliği, potansiyel çalışma aralığı, elektriksel iletkenlik, mekanik özellikleri, çalışma elektrotun toksik olup olmadığı ve maliyeti gibi özellikler göz önüne alınarak seçim yapılmalıdır. Voltametrik analizlerde çalışma elektrotu olarak karbon esaslı elektrotlar, civa elektrotlar, Pt, grafit temelli elektrotlar, modifiye edilmiş elektrotlar ve Au gibi soy metal içeren elektrotlar sıklıkla tercih edilmektedir (Asri, 2019).

Çalışma elektrot türleri Şekil 1.15'te görülmekte olup; çalışma elektrotları ucuz, kolay bulunabilir, yüzeyi kolay temizlenebilir, tekrarlanabilir, çalışma potansiyel aralığı geniş ve iyi iletkenliğe sahip olmalıdır (Demirhan, 2022).



Şekil 1.15. Voltametrik analizlerde kullanılan çalışma elektrotları

1.4.4.2. Referans elektrotlar

Voltametrik hücrenin en önemli elemanı referans elektrotlar olup, referans elektrotlar üzerindeki akım şiddeti artıkça referans elektrotlar olması gereken ideal konumdan saparlar. En sık kullanılan referans elektrotlar;

- Ag / AgCl
- Kalomel elektrotlardır.

İyi bir referans elektrot; tersinir olmalı, Nerst eşitsizliğine sahip olmalı, sıcaklık değişimlerine çok az tepki vermeli ve zamandan bağımsız sabit potansiyeli olmalıdır (Yılmaz, 2016).

1.4.4.3. Karşıt elektrot

Üçlü elektrot sisteminin bulunduğu elektrokimyasal hücrede bulunan analiz çözeltisinden geçen akımın çalışma elektroduna aktarılmasını sağlayan elektrotlardır. Karşıt elektrotlar kimyasal tepkime gerçekleştirmeyen malzemeden üretilmeli ve iletken bir yapıya sahip olmalıdır. Elektrot yüzeyindeki istenmeyen maddelerin çalışma elektrotunu etkilememesi için çalışma elektrotundan biraz uzak mesafede sabitlenir. Karşıt elektrotun yüzey alanı çalışma elektrotundan daha geniş olması istenir. Pt tel veya Hg havuzu yardımcı elektrot olarak kullanılır (Özçelikay, 2016).

2. KAYNAK ÖZETLERİ

Temel (2018), yapmış olduğu tez çalışmasında kiral kaliksaren ile modifiye edilmiş yeni Kuartz Kristal Mikroterazi (QCM) sensörlerin hazırlanmasını ve hazırlanan modifiye sensörlerin bazı aminoasitler için seçiciliğini araştırmayı amaçlamıştır. Bu amaçla, QCM kristal yüzeyinin kaplanması için farklı kiral kaliks[4]aren türevleri (amit ya da schiff bazı fonksiyonlu) sentezlemiş ve bunların yapıları FTIR ve H-NMR gibi spektroskopik yöntemlerle belirlenmiştir. Hazırlanan modifiye QCM sensörler ile bazı amino asit (D-/l-alanin, -arjinin, - fenilalanin, -serin ve -triptofan) türevleri için algılama çalışmaları gerçekleştirmiştir. Yapılan algılamada kiral kaliksaren modifiyeli QCM biyosensörlerinin algılamada etkili olduğu tespit edilmiştir.

Koçer vd. (2019) yapmış olduğu bu çalışmada, kaliks [4] arene-tren ile modifiye edilmiş camı karbon (GC) elektrot hazırlamayı amaçlamışlardır. Hazırlanan modifiye elektrot ile Pb (II) iyonlarının belirlenmesi üzerinde çalışmalar yapmışlardır. Kaliks-tren modifiye GC elektrotların elektrokimyasal davranışı, dönüşümlü voltametri (CV) ve elektrokimyasal empedans spektroskopisi (EIS) kullanılarak incelenmiştir. Yapılan çalışmaların sonucunda, kaliks-tren modifiye edilmiş elektrodunun modifiye edilmemiş GC elektrodundan daha iyi elektron iletimi yolu sağladığını tespit etmişlerdir. Diferansiyel puls anodik sıyırma voltametrik analizi ile Pb (II) miktarı belirlenmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda geliştirilen kaliks [4] aren-tren ile modifiye edilmiş GC elektrot gerçek numunelerde Pb (II) iyonlarının belirlenmesinde kullanılabileceği görülmüştür.

Kırdı (2012), yapmış olduğu tez çalışmasında metallerin seçimli taşınmasında yardımcı olmak için farklı yöntemler kullanarak membran hazırlamayı amaçlanmıştır. Tez kapsamında kromat-seçici kaliks[4]arenin schiff baz türevini sentezlemiş ve sonra bu bileşikle membran hazırlamıştır. Yüzey temas açıları elde edilen membranların yüzey karakterizasyonları Atomik güç mikroskobu (AFM), taramalı elektron mikroskobu (SEM), infread spektroskopisi (FT-IR) ile yapılmıştır. Cr(VI) metalinin taşınması için sıvı-sıvı ekstraksiyon deneyleri yaparak en uygun pH'ı belirlemek istenmiştir. Hazırlanan membranların analitik amaçlarla kullanılıp kullanılamayacağı ve Cr(VI) iyonunun taşınmasının incelenmesinde; besleme fazındaki Cr(VI) konsantrasyonu, pH'sı, taşıyıcı (kaliksaren) konsantrasyonu, alıcı faz pH'nın etkisi

incelemek üzere taşıma denemeleri yapılmıştır. Optimizasyon çalışmaları ile elde edilen değerler kullanılarak atık su numunesinden kromatin giderimi ve Cu(II), Ni(II), Cd(II) gibi metal iyonlarına karşı seçiciliği belirlenmiştir.

Demir vd. (2017), yapmış olduğu bu çalışmada; ağır metal iyonlarının (Cd(II)) kolayca tayin edilebilmesi için nanopartikül olarak sentezlenen kalikserenle modifiye edilmiş çok duvarlı karbon nanotüp kullanarak katı yüzey elektrotlar hazırlamayı amaçlamıştır. Hazırlanan modifiye elektrodun analizi belli aralıkta hazırlanan standart Cd (II) iyonuna karşı SWASV (kare dalda anodik sıyırma) voltamagram grafikleri elde edilmiştir. Elde edilen grafiklerde modifiye elektrodun çalışma bölgeleri ve hassasiyeti incelendiğinde modifiye edilmiş olan elektrodun hassasiyetinin daha iyi olduğu tespit edilmiştir. CNT-Calix-Cra/GCE modifiye elektrot için optimum pH, kaliks[4]aren immobilize çok duvarlı karbon nanotüp miktarı, tampon derişimi ve çalışma potansiyeli sırasıyla; pH-5.00; 5 µL; 0.1 M ve -1.3 V olarak bulunmuş olup modifiye elektrodun biriktirme süresi 120 s ve CNT- v Calix-Cra/GCE için doğrusal çalışma aralığı $3.23 \times 10^{-7} - 4.81 \times 10^{-5}$ M ve korelasyon sabiti 0.9905 olarak hesaplanmıştır (Demir, 2017).

Özçelik vd. (2019), yapmış olduğu bu çalışmada kaliksaren hidrazin amit türevi içeren Merrifield reçinesi (KIMR) ile modifiye edilmiş bir QCM sensörün sulu ortamdaki p-nitrofenol (PNF) için algılama çalışmalarını açıklamayı amaçlamıştır. KIMR hazırlanarak yapısı karakterize edilmiş ve daha sonra QCM kristal yüzeyine kaplanmıştır. Elde edilen KIMR modifiyeli sensörün PNF algılama çalışmaları, PNF için iyi bir algılama gösterdiği tespit edilmiştir. Böylece sulu ortamda farklı konsantrasyon ve farklı pH'larda deneyler gerçekleştirilmiştir.

Özbek (2007), yapmış olduğu tez çalışmasında Langmuir-Blodgett (LB) ince film maddesi olarak kaliks[8]asit ve kaliks[4]amin organik moleküllerini seçerek maddelerin Langmuir ve elektriksel özelliklerini analiz etmiştir. Su yüzeyi üzerinde bulunan organik moleküllerin transferi için katı yüzey olarak cam yüzeyi tercih etmiştir. Moleküllerin su yüzeyinden cam yüzeye transfer edilmesiyle LB ince filmleri simetrik ve asimetrik yapıda üretmiştir. UV görünür spektrofotometresi kullanılarak, üretilen ince filmler karakterize edilmiştir ve üretilen LB ince filmlerin elektriksel

özellikleri incelendiğinde Schottky iletkenlik mekanizmasına uyum sağladığı görülmüştür.

Bayrakçı vd. (2018), yapmış olduğu bu çalışmada Giemsa floresans boyasının suda çözünür sülfonat kaliksaren türevleri ile etkileşimini spektrofotometrik yöntemlerle incelenmiştir. Yapmış oldukları bu çalışmanın amacı sülfonat kaliks[n]arenler ve Giemsa arasındaki olası moleküller arası etkileşimi araştırmaktır. Spektrofotometrik analizler sonucu elde edilen veriler, kaliks[n]arenler ve Giemsa arasında muhtemel bir bağlanma meydana geldiğini göstermiştir. Sülfonat kaliks[n]arenler ve Giemsa arasındaki moleküler etkileşimin, lökosit, eritrosit, nükleus ve sitoplazma morfolojisi gibi biyolojik boyama uygulamaları sırasında kullanılmasına ilişkin fikir verebileceği düşünülmektedir.

Aşır (2009), yapmış olduğu tez çalışmasında, öncelikle kaliksarenler sentezlemiş, kaliksarenleri hidroksil gruplarından (upper rim) fonksiyonlandırarak yeni türevler sentezlemiştir. Elde edilen makromoleküler bileşikler, otomotiv servisleri ve tekstil ve metal endüstrisinden temin edilen atık yağlar ile muamele ederek, atık yağlar içerisindeki metalik safsızlıkların giderilmesinde etkinliği araştırmıştır.

Bayrakçı vd. (2018), kaliksarenlerin suda çözünür bir türevini sentezlemiştir. Sentezlenen sülfonato kaliks[8]aren (sCLX8) türevinin yapısı FT-IR ve ¹H-NMR gibi spektroskopik yöntemler ile incelenmiştir. Sülfonato kaliks[8]aren molekülünün *B.subtilis* gibi gram pozitif ve *E.coli* gibi gram negatif özelliğe sahip bakteri hatları üzerine disk difüzyon testi ile antibakteriyel aktivitesi incelenmiştir. Yapılan testler ve deneyler sonucunda sentezlenen suda çözünür bu kompleks molekülün antibakteriyel özellik taşıması ve dsDNA'ya bağlanma ilgisinden dolayı kanser tedavisi başta olmak üzere birçok biyomedikal alanda kullanım imkanı bulması düşünülmektedir.

Yılmazgüç (2008), yapmış olduğu tez çalışmasında, hipertansiyon hastalarında, yüksek kan basıncını düşürmek amacıyla sıklıkla kullanılan telmisartanın elektrokimyasal davranışını incelemiştirler. Voltametrik incelemelerde BR tamponu ile amonyak-amonyum klorür tamponu kullanılmıştır. pH 10'da telmisartanın CV, DPV, SWV, sıyırma deneyleri gerçekleştirilmiştir. Çalışma elektrodu olarak asılı civa elektrot, karşıt elektrot olarak platin elektrot, referans elektrot olarak ise Ag/AgCl

elektrot kullanılmıştır. Yapılan analizler sonucunda hızlı ve güvenilir sonuçlar veren kare dalga yöntemi seçilerek, -1.44 V değerinde iyi bir indirgenme piki gözlenmiştir. Farklı derişimlerde telmisartan çözeltileri ile kalibrasyon grafikleri elde edilmiştir. Elde edilen kalibrasyon grafikleri ile iki farklı numunenin analizleri yapılmıştır. 80 mg telmisartan içeren A ve B numunelerinin, amonyak-amonyum klorür tamponu ve BR-tamponu analiz sonuçları %95 güven aralığı için sırasıyla 79.937 ± 0.028 ; 80.917 ± 0.041 ve 79.805 ± 0.017 ; 80.266 ± 0.009 olarak bulunmuştur.

Soysal vd. (2018), yapmış oldukları çalışmada üç boyutlu olarak çapraz bağlanmış polimerik malzemeler, kalıp molekülünün bulunduğu ortamdaki fonksiyonel monomerlerin polimerizasyonu ile elde edilmiştir. Sonrasında uygun sökme prosedürüyle kalıp molekülünün şekil, boyut ve fonksiyonel gruplarına ait tanıma bölgeleri oluşturulmuştur. Bu çalışmada, thiuram baskılı mikroküreler sentezlenmiş ve FT-IR spektroskopisi ve SEM ile karakterize edilmiştir. Thiuram baskılı karbon pasta elektrot (CPE), DPV metodu kullanılarak thiuram etken maddesi içeren pestisit örneğinde thiuram tayini yapılmıştır. Thiuram baskılanmış polimer sentezi uygun bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Hazırlanan thiuram baskılanmış polimerin optimum şartlarda thiuram molekülüne karşı oldukça seçici davrandığı belirlenmiştir.

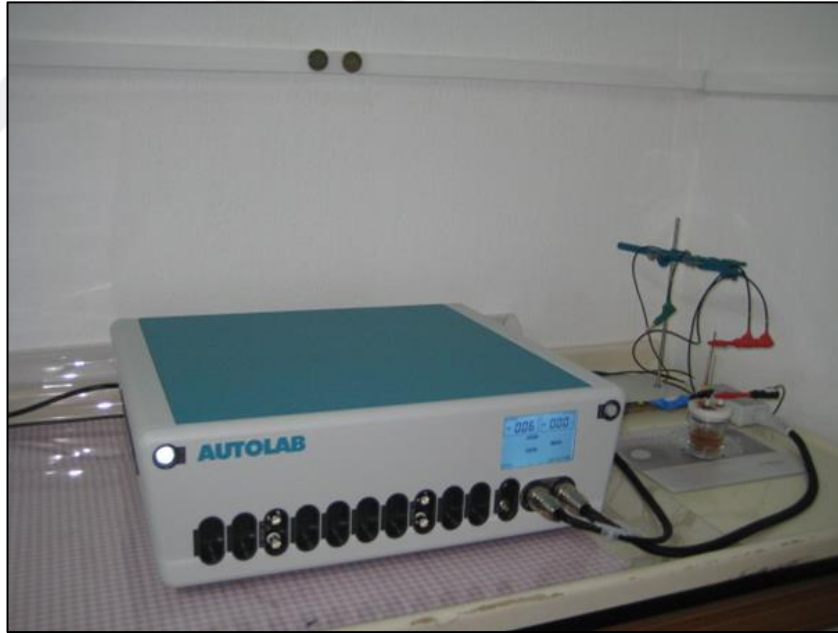
3. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu bölümde, kaliks[n]aren modifiyeli kalem grafit elektrotun hazırlanması ve tofasitinibin elektrokimyasal tayininin yapılması için gerekli olan yöntemler, kimyasalar ve cihazlar hakkında bilgi verilmiştir.

3.1. Kullanılan Cihazlar

3.1.1. Potentiostat/ Galvanostat cihazı

CV yöntemi KGE polimer bir madde ile modifiye edilmesinde, DPV yöntemi ise tofasitinibin elektrokimyasal analizinde kullanılmıştır. Yapılan deneysel analizlerde NOVA 1.11 versiyon yazılım programlı Autolab Potentiostat/ Galvanostat PGSTAT-302N cihazı kullanılmıştır. Şekil 3.1’de ilgili cihaz görülmektedir.



Şekil 3.1. Autolab Potentiostat/ Galvanostat PGSTAT- 302N cihazı

3.1.2. pH metre

Deneyler için hazırlanan çözeltilerin pH ölçümlerinin ve ayarlamalarının yapılmasında Seven Multi pH/iyon metre (Mettler Toledo, İsviçre) kullanılmıştır (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. Seven Multi pH/iyon metre cihazı

3.1.3. SEM cihazı

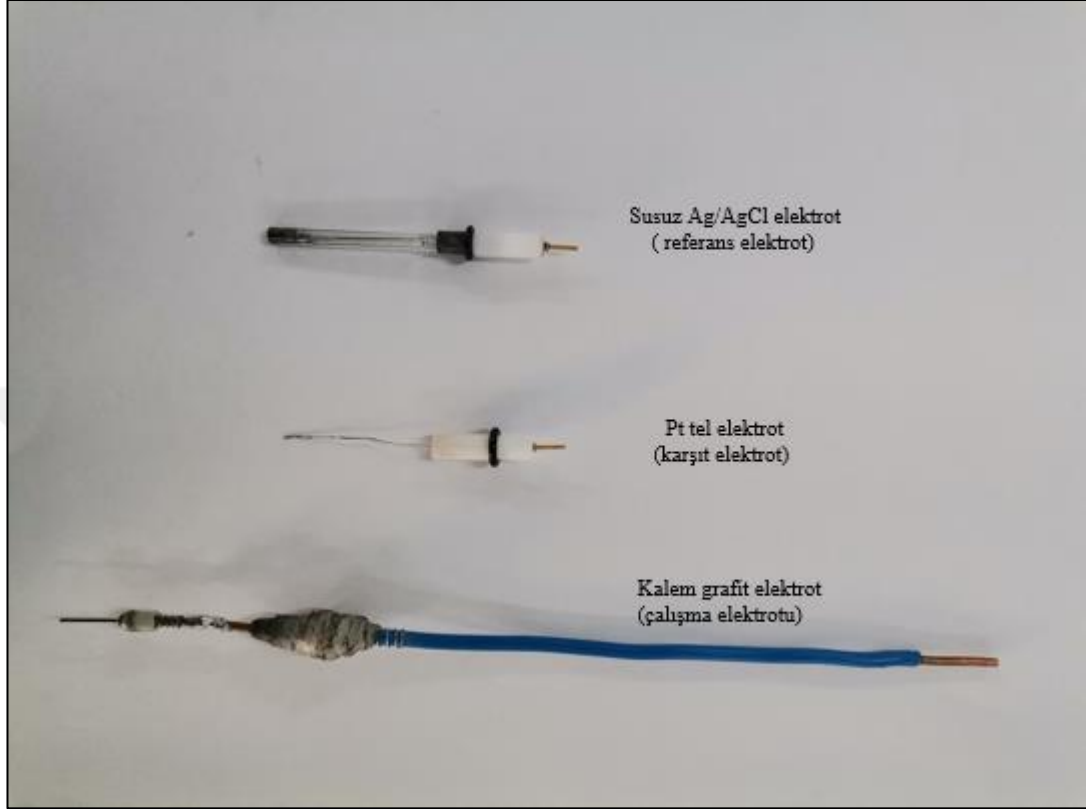
Geliştirilen elektrotların yüzey karakterizasyonu SEM ile incelenmiştir. Elektrot yüzeylerinin elementel analizleri ise EDAX/EDS yöntemiyle yapılmıştır. Çalışmamızda FEI Qunta FEG 250 marka SEM cihazı kullanılmış olup, analizler SDÜ Yenilikçi Teknolojiler Uygulama ve Araştırma Merkezinde yapılmıştır.

3.2. Elektrotlar

Elektrokimyasal deneylerde kullanılan elektrotlar;

- Çalışma elektrotu olarak 0.7 mm HB Tombo karbon bazlı kurşun kalem ucu tercih edilmiştir. Tercih edilen kalem uçlar, 3 cm uzunluğunda kesilmiş ve hazırlanan çalışma elektrotunun ucuna, kesim yapılan bölgeleri çözeltiye temas etmeyecek şekilde takılarak kullanılmıştır. Çalışma için hazırlanan kurşun kalem uçları elektropolimerizasyon için kullanılmadan önce %10 ACN-su karışımı ile temizlenmiştir.
- Referans elektrot olarak Susuz Ag/AgCl elektrot tercih edilmiştir. Referans elektrot her kullanımdan sonra bir deney tüpünde bulunan 3 M KCl çözeltisi içinde muhafaza edilmiştir. Kullanılmadan önce %10 ACN-Su karışımı ile yıkanmıştır.

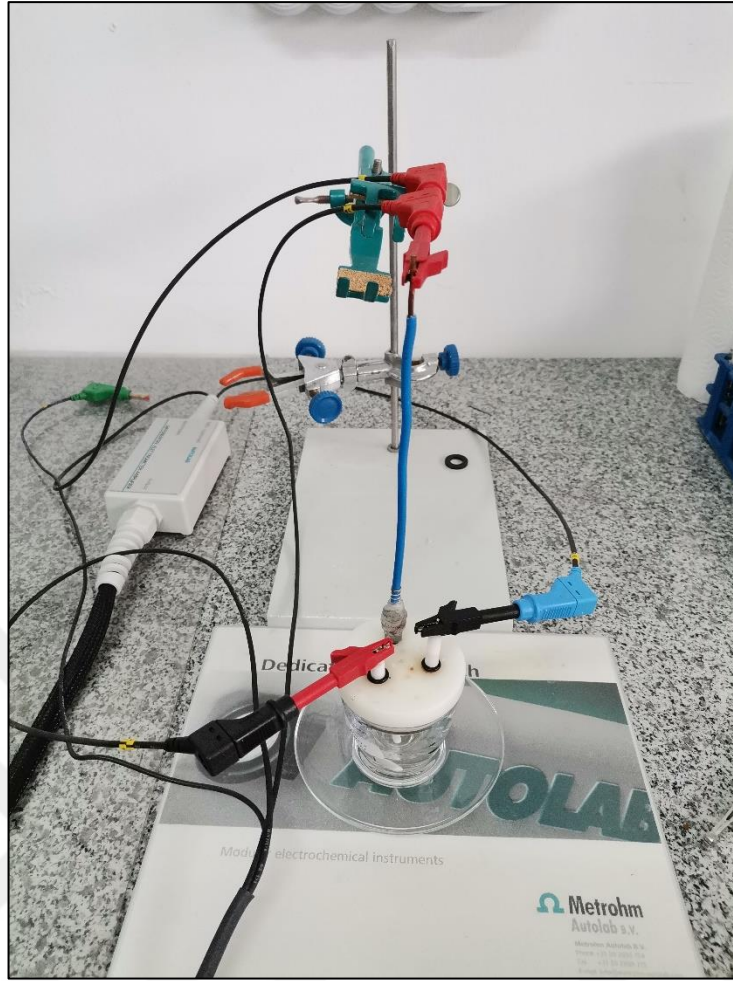
- Karşıt elektrot olarak Pt tel tercih edilmiştir. Pt tel kullanılmadan önce ve her analiz sonrası yakılarak temizlenmiş ve %10 ACN-Su karışımı ile yıkanarak tekrar kullanıma hazırlanmıştır. Şekil 3.3'te analizlerde tercih edilen elektrot verilmiştir.



Şekil 3.3. Analizlerde kullanılan elektrotlar

3.3. Hücreler

Deneysel çalışmalar sert bir plastik kapak üzerinde 3 girişi bulunan cam hücrelerde yapılmıştır. Hücrenin girişleri elektrotlara göre ayarlanmış ve analizler yapılırken ayarlanan girişlere elektrotlar uygun biçimde birbirine temas etmeyecek şekilde yerleştirilmiştir (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. Analizlerde kullanılan elektrokimyasal hücre

3.4. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Deney sırasında gerçekleştirilen analiz çalışmalarında kullanılan kimyasal maddeler analitik saflıktadır ve firmalardan ticari olarak temin edilmiştir. Analiz çözeltileri hazırlanırken endotoksinlerinden uzaklaştırılmış ultra saf su kullanılmıştır. Deneylerde kullanılan kimyasal maddeler ve özellikleri Çizelge 3.1’de verilmiştir.

Çizelge 3.1. Çalışmada kullanılan kimyasal maddelerin özellikleri

Kimyasal madde	Analizlerde kullanılma amacı	Formül ve Özellikleri
Tofasitinib sitrat	Analiz edilen madde	$C_{22}H_{28}N_6O_8$ $M_A=504.5$ g/mol
Pirol	Elektrotların modifiye edilmesinde	C_4H_5N , $M_A= 67.09$ g/mol, Merck (analitik saflıkta)
Lityum perklorat	Çalışma elektrotlarının hazırlanmasında destek elektrolit olarak	$LiClO_4$, $M_A= 106.39$ g/mol, Sigma (analitik saflıkta)
Asetonitril (ACN)	Elektrot çözeltilerinin hazırlanmasında	CH_3CN , $M_A= 41,05$ g/mol, Merck (analitik saflıkta)
Kaliks[4]aren	Çalışma elektrotunun modifikasyonunda	$M_r = 424.5$ g/mol
Kaliks[6]aren	Çalışma elektrotunun modifikasyonunda	$C_{42}H_{36}O_6$ $M_r =636.74$ g/mol
Kaliks[8]aren	Çalışma elektrotunun modifikasyonunda	$C_{56}H_{48}O_8$ $M_r =848.99$ g/mol
Askorbik asit	Girişim etkisi deneyi	$C_6H_8O_6$
Kafein	Girişim etkisi deneyi	$C_8H_{10}N_4O_2$
Glikoz	Girişim etkisi deneyi	$C_6H_{12}O_6$
Orto-fosforik asit	BR tamponu hazırlanmasında	H_3PO_4 $M_A=98.00$ g/mol
Asetik asit	BR tamponu hazırlanmasında	CH_3COOH $M_A=60.05$ g/mol
Borik asit	BR tamponu hazırlanmasında	H_3BO_3 $M_A=61.83$ g/mol

3.5. Kullanılan Çözeltiler

3.5.1. Tampon çözeltisi

0.04 M BR tampon çözeltisi (BR): 1000 mL'lik stok tampon çözeltisinin hazırlanması için 100 mL ACN ve 850 mL saf su karışımının içine;

- 2.7 mL H_3PO_4 (%85; 98 g/mol; 1.71 g/mL) ,
- 2.3 mL CH_3COOH (%100; 60.05 g/mol; 1.05 g/mL),
- 2.45 gr H_3BO_3 (61.823 g/mol) ilave edilerek karıştırılmıştır.

Tampon çözeltiden 100 mL'lik ölçülerek beherlere alınmıştır. 1 M NaOH çözeltisinden mikropipet yardımı ile ilave edilerek pH 2, 3, 4, 5, 6, 7 ve 8 BR tampon çözeltileri hazırlanmıştır.

3.5.2. Elektrotların hazırlanmasında kullanılan çözeltiler

- PPy/KGE modifiye çalışma elektrotun hazırlanmasında; 0.1 M (107 μ L) pirol monomeri, 0.1 M (0.159 g) $LiClO_4$ destek elektrolit içeren %95 (v/v) ACN-su çözeltisi kullanılmıştır.
- Kaliks[4]aren/PPy/KGE modifiye çalışma elektrotun hazırlanmasında; 0.1 M (107 μ L) pirol monomeri, 0.005 M (0.0318 g) kaliks[4]aren, 0.1 M (0.159 g) $LiClO_4$ destek elektrolit içeren %95 (v/v) ACN-u çözeltisi kullanılmıştır.
- Kaliks[6]aren/PPy/KGE modifiye çalışma elektrotun hazırlanmasında; 0.1 M (107 μ L) pirol monomeri, 0.005 M (0.0478 g) kaliks[6]aren, 0.1 M (0.159 g) $LiClO_4$ destek elektrolit içeren %95 (v/v) ACN-su çözeltisi kullanılmıştır.
- Kaliks[8]aren/PPy/KGE modifiye çalışma elektrotun hazırlanmasında; 0.1 M (107 μ L) pirol monomeri, 0.005 M (0.0637 g) kaliks[8]aren, 0.1 M (0.159 g) $LiClO_4$ destek elektrolit içeren % 95 (v/v) ACN-su çözeltisi kullanılmıştır.

3.5.3. Girişim yapan türlerin (askorbik asit, kafein, glikoz) stok çözeltilerinin hazırlanması

Askorbik asit: tofasitinib ilaç etken maddesinin analizinde askorbik asitin girişim etkisinin belirlenmesi için %10 (v/v) ACN-su karışımından istenilen ölçüde alınarak 100 ppm 50 mL'lik stok çözelti hazırlanmıştır.

Kafein: tofasitinib ilaç etken maddesinin analizinde kafeinin girişim etkisinin belirlenmesi için %10 (v/v) ACN-su karışımından istenilen ölçüde alınarak 100 ppm 50 mL'lik stok çözelti hazırlanmıştır.

Glikoz: tofasitinib ilaç etken maddesinin analizinde glikozun girişim etkisinin belirlenmesi için %10 (v/v) ACN-su karışımından istenilen ölçüde alınarak 100 ppm 50 mL'lik stok çözelti hazırlanmıştır.

3.6. Yöntem

Çalışmalarımızdaki PPy/KGE, kaliks[4]aren/PPy/KGE, kaliks[6]aren/PPy/KGE ve kaliks[8]aren/PPy/KGE modifiye elektrotların hazırlanması, elektrotların optimum çalışma koşullarının belirlenmesi, girişim yapan iyonların belirlenmesi, Tofasitinip etken maddesinin analizi ve hazırlanan modifiye elektrotların gerçek numune analizi anlatılmıştır.

3.6.1. Polimer modifiye elektrotların hazırlanması

PPy/KGE modifiye elektrotların hazırlanmasında; 0.1 M LiClO₄ destek elektrolit ve 0.1 M pirol monomeri içeren %95 (v/v) ACN-su ortamına elektrotlar daldırılarak (-0.6)- (1.2) V gerilim aralığında 5 döngü gerilim taraması ve 100 mV/s tarama hızında analizler yapılmıştır.

Kaliks[4]aren/PPy/KGE elektrotun hazırlanmasında; 0.1 M LiClO₄ destek elektrolit, 0.005 M kaliks[4]aren, 0.1 M pirol monomeri içeren %95 (v/v) ACN-su ortamına elektrotlar daldırılarak (-0.6)- (1.2) V gerilim aralığında 5 döngü gerilim taraması ve 100 mV/s tarama hızında analizler yapılmıştır.

Kaliks[6]aren/PPy/KGE elektrotun hazırlanmasında; 0.1 M pirol monomeri, 0.005 M kaliks[6]aren, 0.1 M LiClO₄ destek elektrolit içeren %95 (v/v) ACN-su ortamına her elektrotlar daldırılarak (-0.6)- (1.2) V gerilim aralığında 5 döngü gerilim taraması ve 100 mV/s tarama hızında analizler yapılmıştır.

Kaliks[8]aren/PPy/KGE elektrotun hazırlanmasında; 0.1 M pirol monomeri, 0.005 M kaliks[8]aren, 0.1 M LiClO₄ destek elektrolit içeren %95 (v/v) ACN-su ortamına her elektrotlar daldırılarak (-0.6)- (1.2) V gerilim aralığında 5 döngü gerilim taraması ve 100 mV/s tarama hızında analizler yapılmıştır.

3.6.2. Elektrot hazırlama parametrelerinin optimizasyonu

3.6.2.1. Tarama hızı

Optimum tarama hızının belirlenmesi için 20, 40, 60, 80, 100 ve 120 mV/s'de CV tekniği kullanılarak elektropolimerizasyon işlemi gerçekleştirilmiştir.

3.6.2.2. Döngü sayısı

Optimum döngü sayısının belirlenmesi için 2, 4, 5, 6, 8, 10, 12 döngü kullanılarak CV tekniği kullanılarak elektropolimerizasyon işlemi gerçekleştirilmiştir.

3.6.2.3. Kaliks[4]aren/PPy/KGE, Kaliks[6]aren/PPy/KGE ve Kaliks[8]aren/PPy/KGE elektrot derişimi

Kaliks[4]aren/PPy/KGE, kaliks[6]aren/PPy/KGE ve kaliks[8]aren/PPy/KGE elektrotların hazırlanmasında kullanılacak optimum kaliks[n]aren madde miktarının tespiti için 0.0025 M, 0.005 M, 0.01 M, 0.015 M derişimdeki çözeltiler ile CV tekniği kullanılarak farklı derişimlerde elektrotlar hazırlanmıştır.

3.6.3. Analiz işleminin yapılması

Analiz işleminden önce PPy/KGE, kaliks[4]aren/PPy/KGE, kaliks[6]aren/PPy/KGE ve kaliks[8]aren/PPy/KGE elektrotlar ile polipirol filmlerinin elektroaktivitesini

sıfırlamak için BR tampon çözeltilerine 0.1 M LiClO₄ destek elektrolit eklenerek 0 V ile 1.5 V arasında en az üç kez DPV voltamogramları alınmıştır. Bu işlem PPy/KGE, kaliks[4]aren/PPy/KGE, kaliks[6]aren/PPy/KGE ve kaliks[8]aren/PPy/KGE elektrotlara uygulanmıştır. Tofasitinibin analizinde pH ölçüm analizlerinde çözeltilerde kullanılan pH değeri 4 olarak belirlenmiş olup bu değer literatürdeki çalışmalar ile uyumluluk göstermektedir (Özcan, 2019).

Analiz işlemi sırasında 0.1 M LiClO₄ destek elektrolit içeren çözeltiye 1000 ppm derişiminde hazırlanmış olan tofasitinib stok çözeltisinden 8 ppm (120 µl) ilave edilerek DPV voltomogramları elde edilmiştir. Elde edilen voltamogramlardaki maksimum pik akımları ile derişim grafiğe geçirilerek arasındaki ilişki yorumlanmıştır.

3.6.4. Girişim yapan türler

Kaliks[4]aren/PPy/KGE, kaliks[6]aren/PPy/KGE ve kaliks[8]aren/PPy/KGE elektrotları ile tofasitinib etken maddesinin tayini yapılırken insan serumunda bulunabilen olası girişim yapabilecek türlerin (askorbik asit, glikoz ve kafein) etkisi araştırılmıştır. Girişim yapabilecek bileşiklerin girişim etkisini belirlemek için 0.6 ppm tofasitinib etken maddesi ile hazırlanan çözeltiye farklı hücrelerde 0.2- 0.4- 0.6 ve 1.2 ppm değerlerinde girişim yapabilecek türlerden eklenmiş ve DPV analizi yapılarak voltamogramları alınmıştır. Voltamogramda elde edilen pik akım değerleri ile kalibrasyon grafikleri karşılaştırılarak askorbik asit, glikoz ve kafein bileşiklerinin girişim etkisi yorumlanmıştır.

3.6.5. Gerçek numune deneylerinde kullanılan farmasötik ve idrar numunelerinin hazırlanması

İdrar numunesi: Gerçek numune deneylerinde kullanılmak için idrar numunesi hazırlanmıştır. Sağlıklı bir bireyden alınan idrar numunesinden 1 mL alınarak 19 mL saf su karıştırılmıştır. Hazırlanan 20 mL karışımdan 2 mL alınarak üzerine 3 mL ACN eklenmiştir. Yeni hazırlanan 5 mL'lik karışıma 10 mL pH 4 BR tampon çözeltisi eklenerek 15 mL'lik idrar numunesi hazırlanmıştır. Kaliks[4]aren/PPy/KGE, kaliks[6]aren/PPy/KGE ve kaliks[8]aren/PPy/KGE elektrotlar ile 0.2 ppm, 0.4 ppm ve

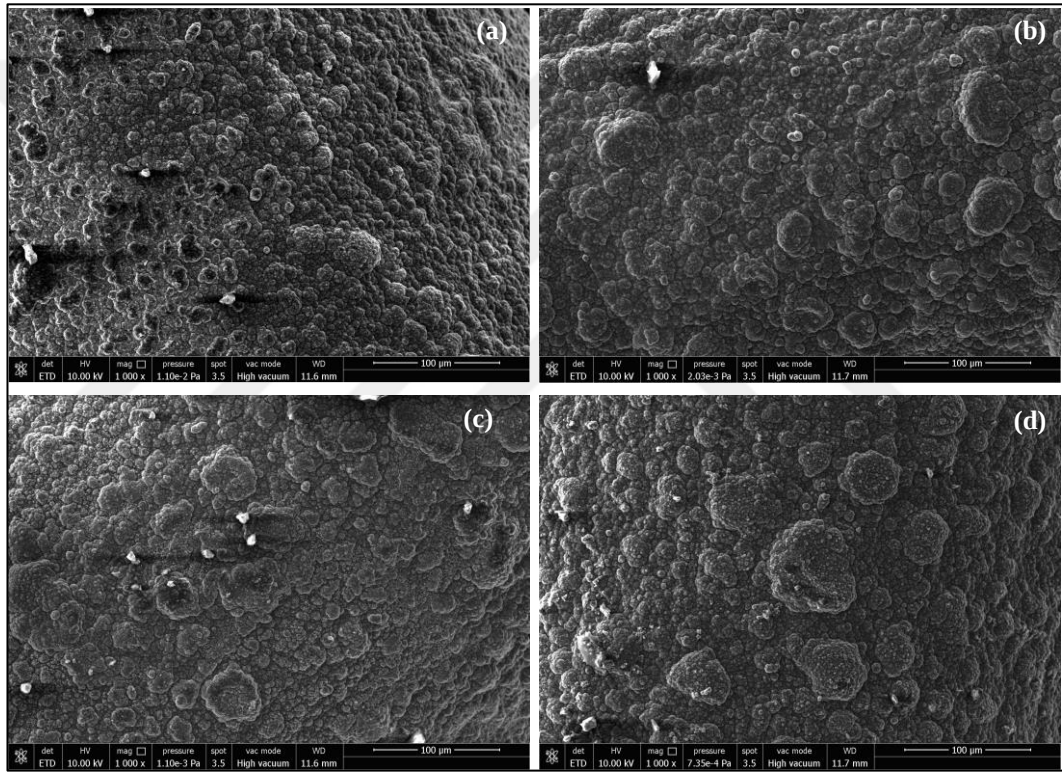
0.6 ppm tofasitinib içeren idrar numunelerinde DPV analizi yapılarak ölçümler alınmıştır.

Farmasötik numune: Farmasötik numune deneylerinde tablet başına 5 mg tofasitinib sitrat (Pfizer) içeren Xeljanz® isimli ticari ilaç ile numune hazırlanmıştır. 10 adet tablet hassas terazide tartılarak ağırlığı kaydedilmiştir (2.0718 gr). Toplam tablet ağırlığını toplam tablet miktarına bölerek 1 adet tablet ağırlığı kaydedilmiştir (0.20718 gr). Tabletler taş ve pürüzsüz bir havanda ezilerek toz haline getirildikten sonra beyaz temiz bir kağıt üzerine dökülerek 4 eşit bölmeye ayrılmıştır. Her bölmeden eşit miktarlarda alınarak 0.20718 gr olacak şekilde hassas terazide tartılmıştır. %10 ACN+su karışımından 100 mL alınarak tartılan miktar ile birlikte manyetik karıştırıcıda karıştırılmıştır. Kaliks[4]aren/PPy/KGE, kaliks[6]aren/PPy/KGE ve kaliks[8]aren/PPy/KGE elektrotlar hazırlanan farmasötük numunede 0.2 ppm, 0.4 ppm ve 0.6 ppm derişimlerinde DPV analizi yapılarak ölçümleri alınmıştır.

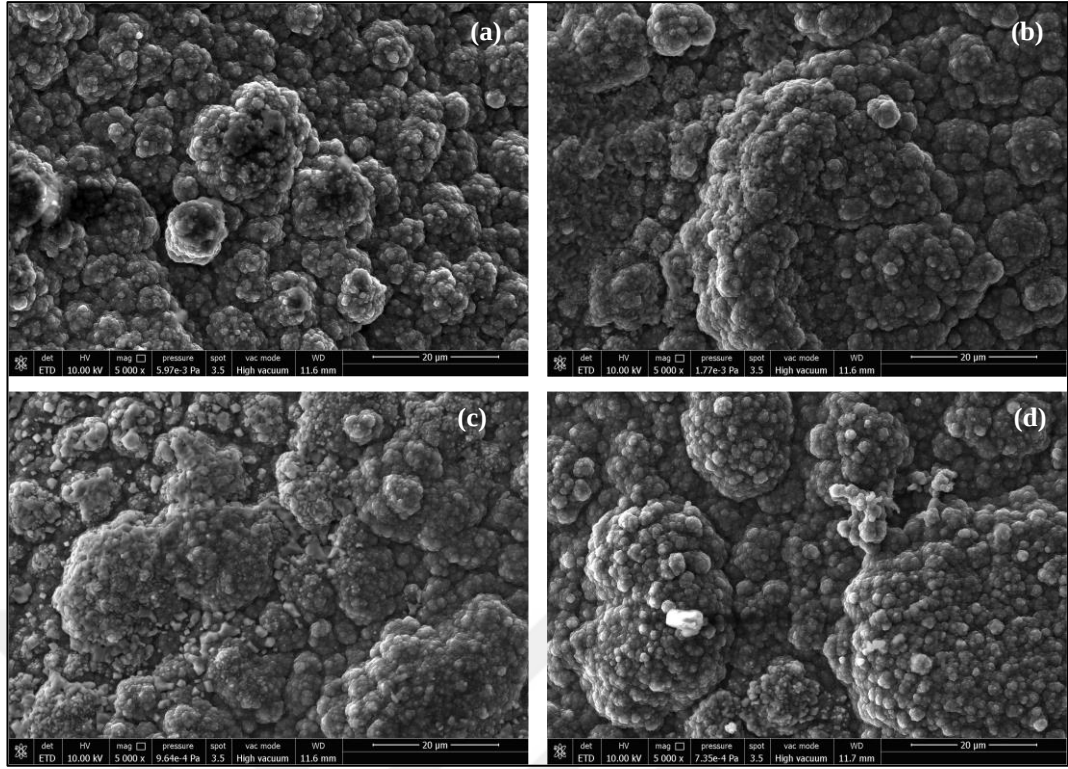
4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1. SEM Analizi

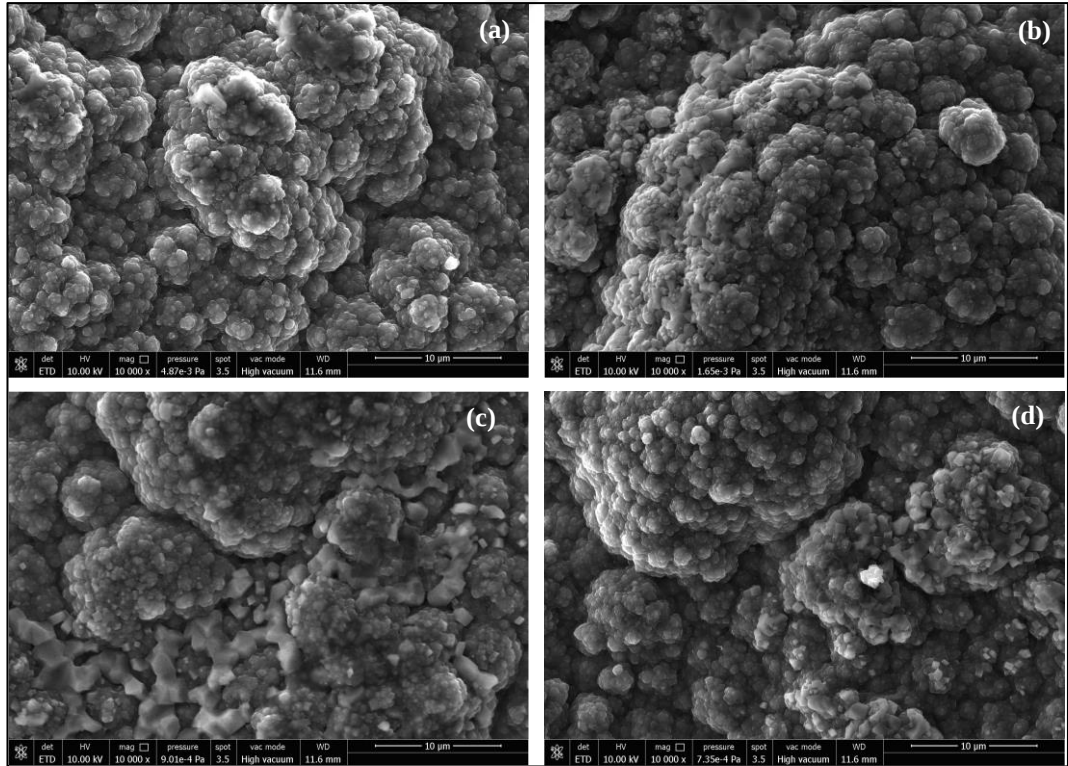
Belirlenen optimum çalışma koşullarında hazırlanan PPy/KGE, kaliks[4]aren/PPy/KGE, kaliks[6]aren/PPy/KGE ve kaliks[8]aren/PPy/KGE modifiye elektrotların yüzey özelliklerinin belirlenmesi için SEM analizi gerçekleştirilmiştir. Gerçekleştirilen SEM analizi sonucunda (Şekil 4.1 - Şekil 4.3) elektrotların yüzeyi hakkında bilgi edinilmiştir.



Şekil 4.1. Optimum koşullarda hazırlanan elektrotların SEM görüntüleri (100 µm) (a) PPy/KGE elektrot, (b) Kaliks[4]aren/PPy/KGE elektrot, (c) Kaliks[6]aren/PPy/KGE elektrot, d) Kaliks[8]aren/PPy/KGE elektrot



Şekil 4.2. Optimum koşullarda hazırlanan elektrotların SEM görüntüleri (20 μm) (a) PPy/KGE elektrot, (b) Kaliks[4]aren/PPy/KGE elektrot, c) Kaliks[6]aren/PPy/KGE elektrot, d) Kaliks[8]aren/PPy/KGE elektrot



Şekil 4.3. Optimum koşullarda hazırlanan elektrotların SEM görüntüleri (10 μm) (a) PPy/KGE elektrot, (b) Kaliks[4]aren/PPy/KGE elektrot, c) Kaliks[6]aren/PPy/KGE elektrot, d) Kaliks[8]aren/PPy/KGE elektrot

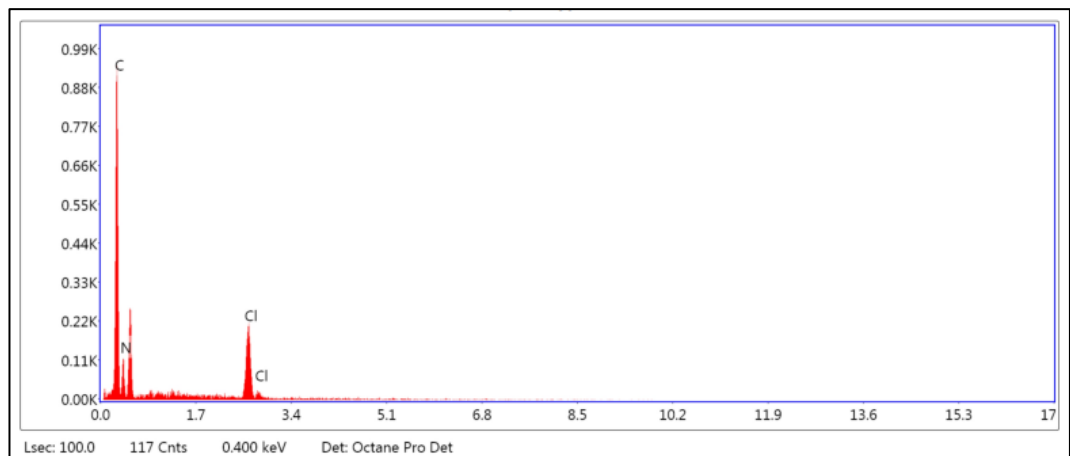
SEM ile elde edilen görüntüler incelendiğinde dört elektrodun SEM görüntülerinin farklı olduğu tespit edilmiştir. Bu farklılık kaliks[n]aren bileşiklerinin polimerizasyon boyunca yapı içine girdiğini ve yapı ile bütünleştiğini göstermektedir (Şekil 4.3). Bu durumda, kaliks[n]aren/PPy/KGE elektrotların yüzeyinin PPy/KGE elektrotun yüzeyine oranla yapıların daha sıkı bütünleştiği görülmüştür. Bu SEM analizi sonucunda elde edilen görüntüler ile modifikasyon işleminin başarılı bir şekilde gerçekleştiği söylenebilir.

4.2. SEM-EDS Analizi

Optimum koşullar altında hazırlanan PPy/KGE elektrot, kaliks[4]aren/PPy/KGE elektrot, kaliks[6]aren/PPy/KGE elektrot, kaliks[8]aren/PPy/KGE elektrot elemental analizlerinin tespiti için SEM-EDS görüntüleri alınarak elektrotların yüzey özellikleri hakkında bilgi edinilmiştir.

PPy/KGE, kaliks[4]aren/PPy/KGE, kaliks[6]aren/PPy/KGE, kaliks[8]aren/PPy/KGE elektrotların SEM-EDS grafikleri Şekil 4.4 - Şekil 4.7’de verilmiştir. Ayrıca, Çizelge 4.1 – Çizelge 4.4’te bu elektrotların ağırlık özellikleri verilmiştir.

Şekil 4.4’te PPy/KGE modifiye elektrotun SEM-EDS grafiği verilmiştir. $(C_8H_6N_2)_n$ -polipirol’ün genel formülüdür. Şekil 4.4’de verilen SEM-EDS grafiğinden ve Çizelge 4.1’de verilen atom miktarlarından da anlaşıldığı gibi yapı doğrulanmaktadır. Çizelge 4.1’de görülen Cl elementinin modifiye elektrotların hazırlama aşamasında kullanılan $LiClO_4$ bileşiğinden geldiği düşünülmektedir.

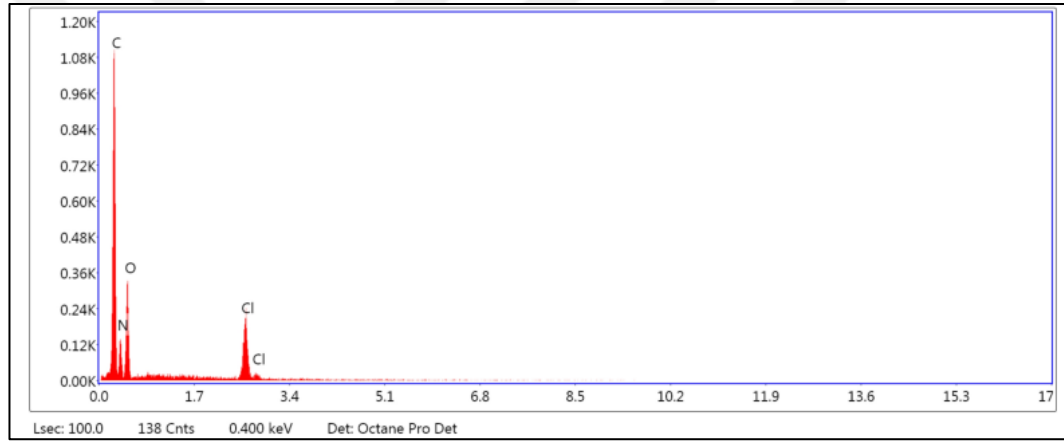


Şekil 4.4. PPy/KGE elektrodun SEM-EDS grafiği

Çizelge 4.1. PPy/KGE elektrodun atom miktarları

Element	%Atomik	%Ağırlık
Karbon (C)	71.62	62.63
Azot (N)	22.98	23.44
Klor (Cl)	5.40	13.93

Aşağıdaki Şekil 4.5- Şekil 4.7’de kaliks[4]aren/PPy/KGE, kaliks[6]aren/PPy/KGE ve kaliks[8]aren/PPy/KGE elektrotların SEM-EDS grafikleri verilmiştir. PPy elektrotta olmayan oksijenin yapıya girdiği (Çizelge 4.2) açıkça görülmektedir. Kaliks[n]aren bileşiklerinde C, H ve O atomları bulunmaktadır. Bu bileşiklerin elektroda dahil olması ile O atomunun yapıya girdiği tablodaki değerlerden görülmektedir.

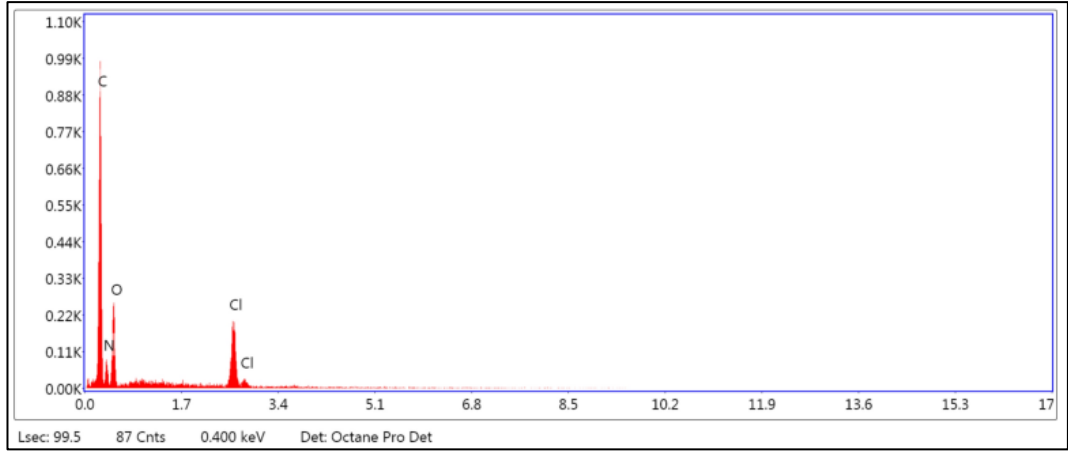


Şekil 4.5. Kaliks[4]aren/PPy/KGE elektrodun SEM-EDS grafiği

Çizelge 4.2. Kaliks[4] aren/PPy/KGE elektrodun atom miktarları

Element	%Atomik	%Ağırlık
Karbon (C)	61.28	52.57
Azot (N)	19.32	19.33
Oksijen (O)	15.14	17.30
Klor (Cl)	4.26	10.79

Aşağıdaki Şekil 4.6’da kaliks[6]aren/PPy/KGE elektrodun SEM-EDS grafiği verilmiştir.

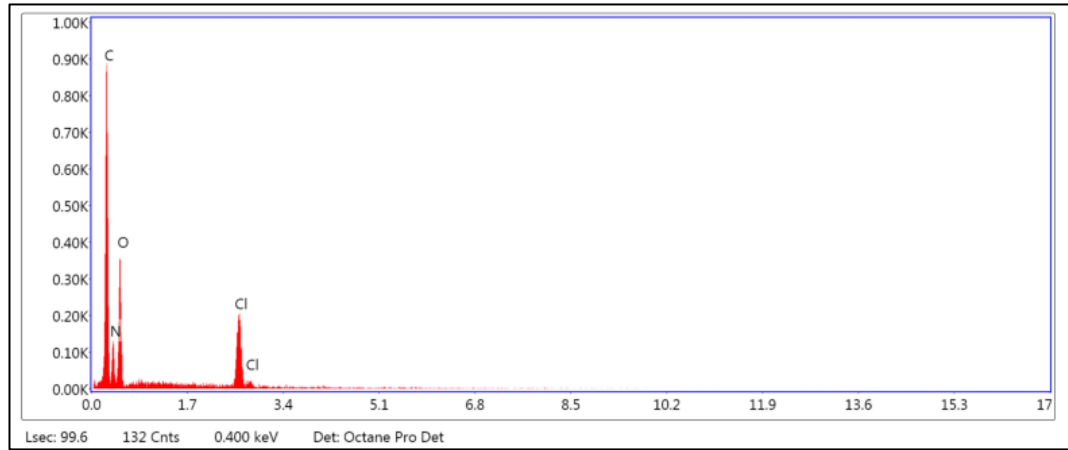


Şekil 4.6. Kaliks[6]aren/PPy/KGE elektrodun SEM-EDS grafiği

Çizelge 4.3. Kaliks[6] aren/PPy/KGE elektrodun atom miktarları

Element	%Atomik	%Ağırlık
Karbon (C)	65.84	56.36
Azot (N)	15.14	15.11
Oksijen (O)	14.09	16.07
Klor (Cl)	4.93	12.46

Aşağıdaki Şekil 4.7’de kaliks[8]aren/PPy/KGE elektrodun SEM-EDS grafiği verilmiştir.



Şekil 4.7. Kaliks[8]aren/PPy/KGE elektrodun SEM-EDS grafiği

Çizelge 4.4. Kaliks[8] aren/PPy/KGE elektrodun atom miktarları

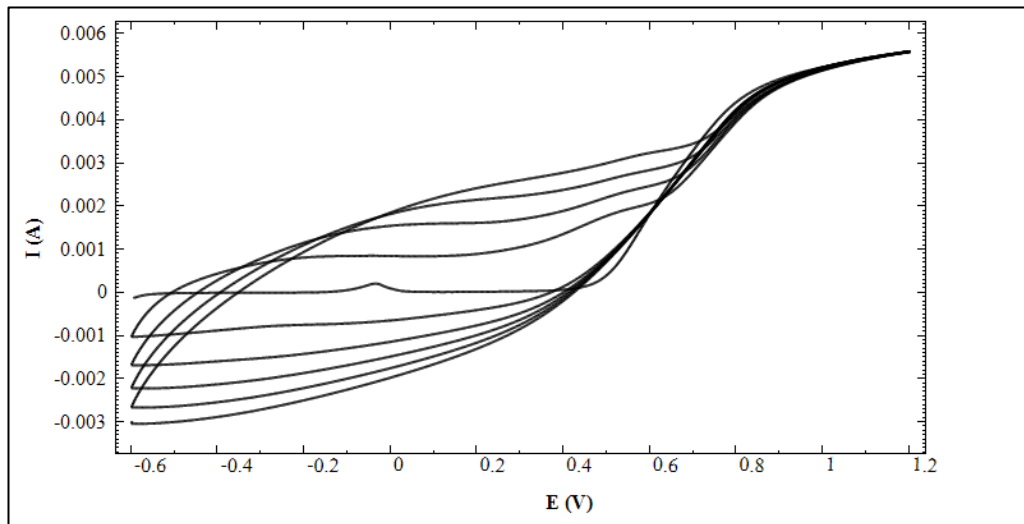
Element	%Atomik	%Ağırlık
Karbon (C)	58.30	49.23
Azot (N)	19.44	19.14
Oksijen (O)	17.43	19.60
Klor (Cl)	4.83	12.03

4.3. Elektrotların CV Metodu Kullanılarak Hazırlanması

4.3.1. PPy elektrodun hazırlanması

Kalem grafit elektrotun polipirol ile hazırlanması için, %95 (v/v) ACN-su karışımına 0.1 M pirol moneri ve 0.1 M LiClO₄ destek elektrolit eklenerek çözülmüştür. Polimerizasyon işleminin gerçekleştiği çözeltide, -0.6 V ile 1.2 V gerilim arasında 5 döngülü 100 mV/ s tarama hızı uygulanarak KGE-PPy modifiye elektrot analizlerde kullanılmak üzere hazır hale getirilmiştir.

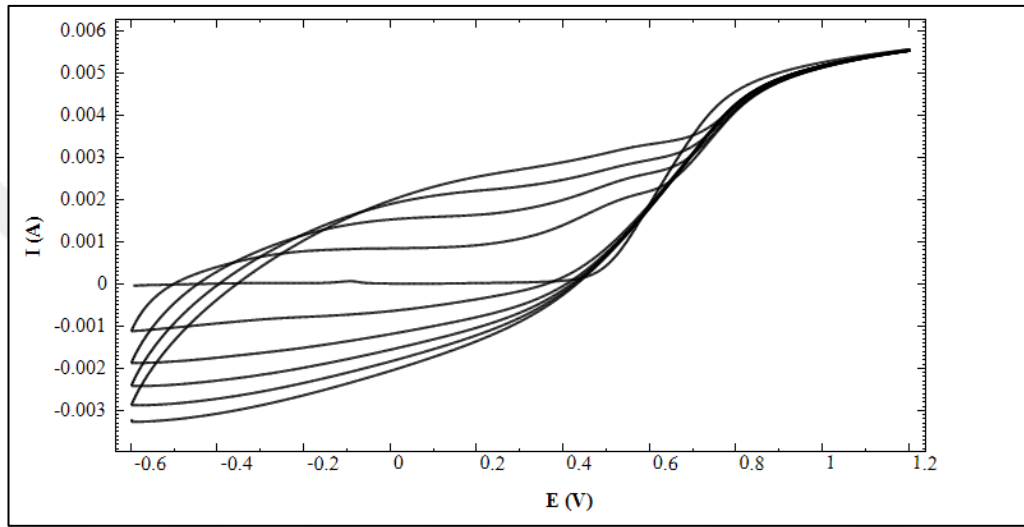
CV yöntemi ile elektrot hazırlanırken voltamogramda pirol monomerinin yükseltgenme piki azalırken, polipirolün piklerinde film tabakasının kalınlaşması sonucu artış tespit edilmiştir. Kalem grafit elektrot yüzeyinde polipirol iletken film tabakasının polimerizasyon işlemi sonucunda oluştuğu voltamogramda her döngüye ait pik akım değerinin artması ve elektrottaki renk değişimi ile gözlenmiştir (Şekil 4.8).



Şekil 4.8. PPy/KGE elektrotunun dönüşümlü voltamogramı

4.3.2. Kaliks[4]aren/PPy/KGE elektrodun hazırlanması

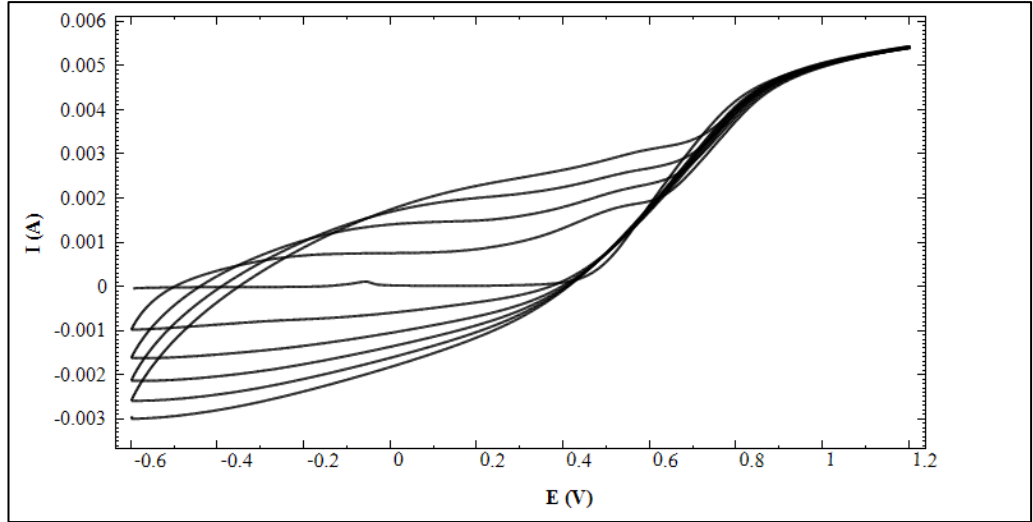
Kaliks[4]aren/PPy/KGE modifiye elektrot, %95 (v/v) ACN-su karışımına 0.1 M LiClO₄ destek elektrolit, 0.005 M kaliks[4]aren, 0.1 M pirol monomeri içeren çözeltide -0.6 V ile 1.2 V gerilim arasında 5 döngü gerilim taraması ve 100 mV/s tarama hızı uygulanarak Kaliks[4]aren/PPy/KGE elektrot analizlerde kullanılmak üzere hazır hale getirilmiştir (Şekil 4.9).



Şekil 4.9. Kaliks[4]aren/PPy/KGE elektrotunun dönüşümlü voltamogramı

4.3.3. Kaliks[6]aren/PPy/KGE elektrodun hazırlanması

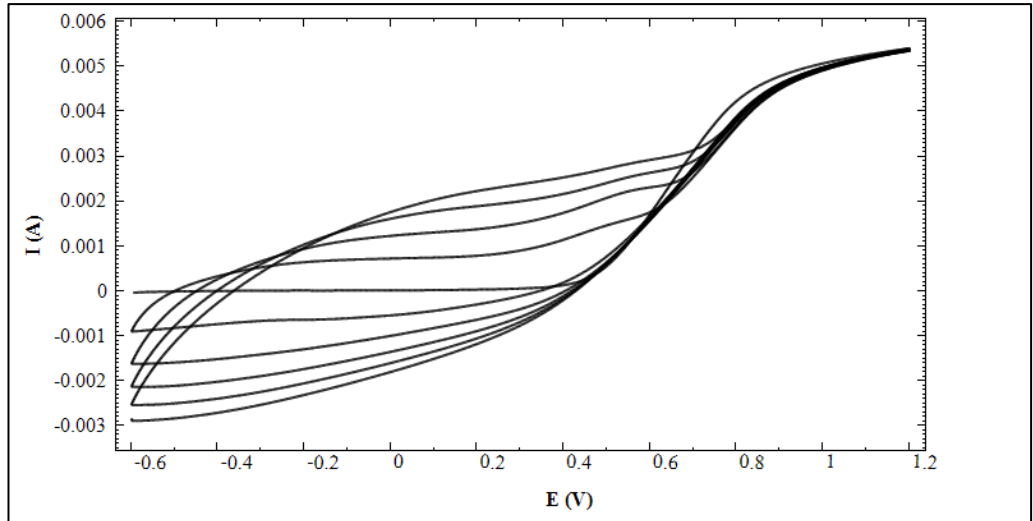
Kaliks[6]aren/PPy/KGE modifiye elektrot, %95 (v/v) ACN-su karışımına 0.1 M LiClO₄ destek elektrolit, 0.005 M kaliks[6]aren, 0.1 M pirol monomeri içeren çözeltide -0.6 V ile 1.2 V gerilim arasında 5 döngü gerilim taraması ve 100 mV/s tarama hızı uygulanarak Kaliks[6]aren/PPy/KGE elektrot analizlerde kullanılmak üzere hazır hale getirilmiştir (Şekil 4.10).



Şekil 4.10. Kaliks[6]aren/PPy/KGE elektrotunun dönüşümlü voltamogramı

4.3.4. Kaliks[8]aren/PPy/KGE elektrodun hazırlanması

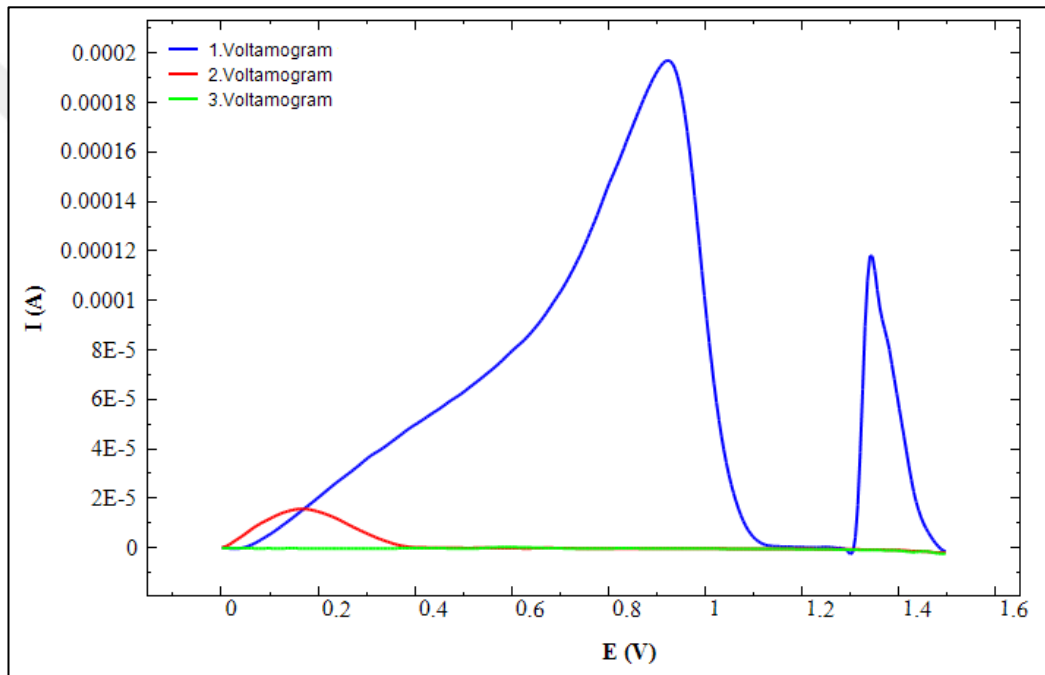
Kaliks[8]aren/PPy/KGE modifiye elektrot, %95 (v/v) ACN-su karışımına 0.1 M LiClO₄ destek elektrolit, 0.005 M kaliks[8]aren, 0.1 M pirol monomeri içeren çözeltide -0.6 V ile 1.2 V gerilim arasında 5 döngü gerilim taraması ve 100 mV/s tarama hızı uygulanarak Kaliks[8]aren/PPy/KGE elektrot analizlerde kullanılmak üzere hazır hale getirilmiştir (Şekil 4.11).



Şekil 4.11. Kaliks[8]aren/PPy/KGE elektrotunun dönüşümlü voltamogramı

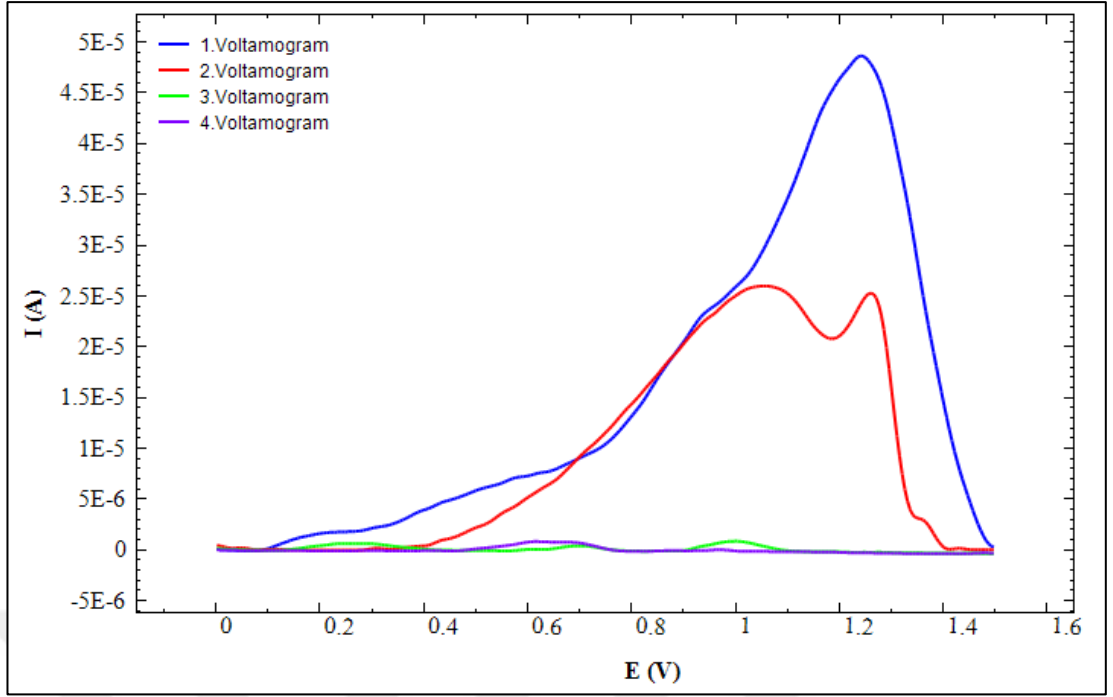
4.4. PPy/KGE, Kaliks[4]aren/PPy/KGE, Kaliks[6]aren/PPy/KGE ve Kaliks[8]aren/PPy/KGE Elektrotlarının Elektroaktivitelerinin Azaltılması

PPy/KGE elektrodunun elektron aktivitesini minimuma indirmek için elektrota DPV tekniği uygulanmıştır. 0.1 M LiClO₄ destek elektrolit içeren çözeltiye tofasitinib etken maddesi eklenmeden önce 0 ile 1.5 V aralığında en az 3 defa olmak üzere DPV tekniği uygulanmıştır. Elde edilen voltamogramlardaki piklerin giderek azalması PPy/KGE elektrodunun elektroaktivitesinin azaldığını göstermektedir (Şekil 4.12).

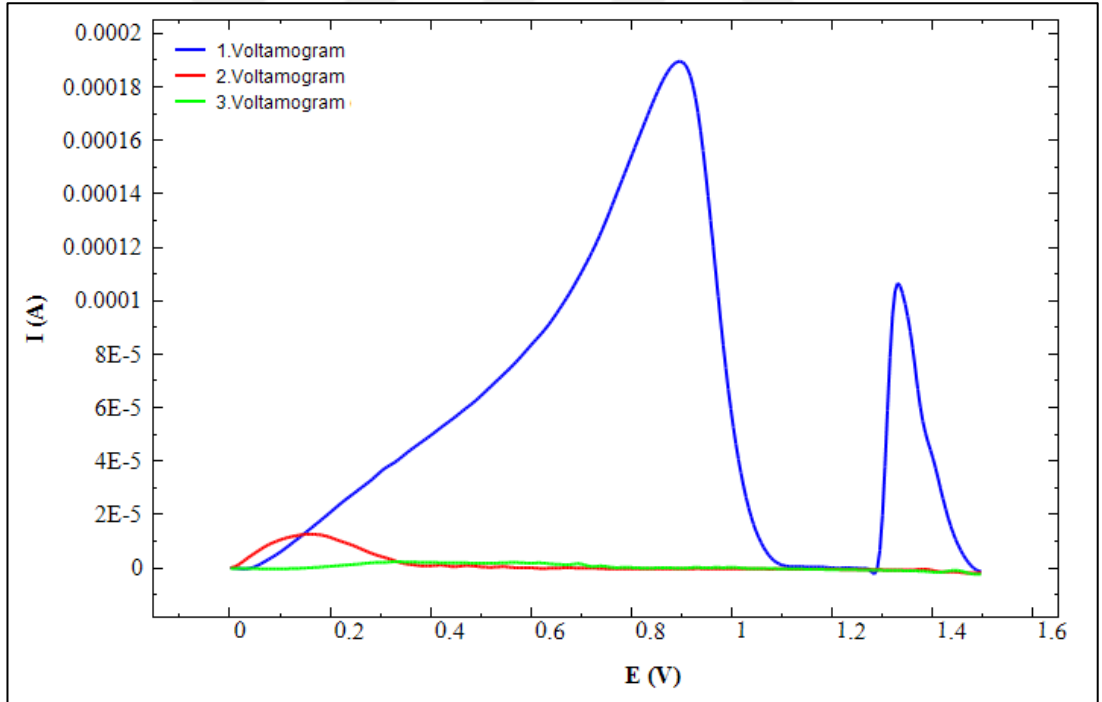


Şekil 4.12. 0.1 M LiClO₄ çözeltisinde PPy/KGE elektrodun 4 DP voltamogramı

Kaliks[4]aren/PPy/KGE elektrodunun elektron aktivitesini minimuma indirmek için elektrota DPV tekniği uygulanmıştır. 0.1 M LiClO₄ destek elektrolit içeren çözeltiye tofasitinib etken maddesi eklenmeden önce 0 ile 1.5 V aralığında en az 3 defa olmak üzere DPV tekniği uygulanmıştır. Elde edilen voltamogramlardaki piklerin giderek azalması Kaliks[4]aren/PPy/KGE elektrodunun elektroaktivitesinin azaldığını göstermektedir (Şekil 4.13).



Şekil 4.13. 0.1 M LiClO₄ çözeltisinde Kaliks[4]aren/PPy/KGE elektrodun DP voltamogramı

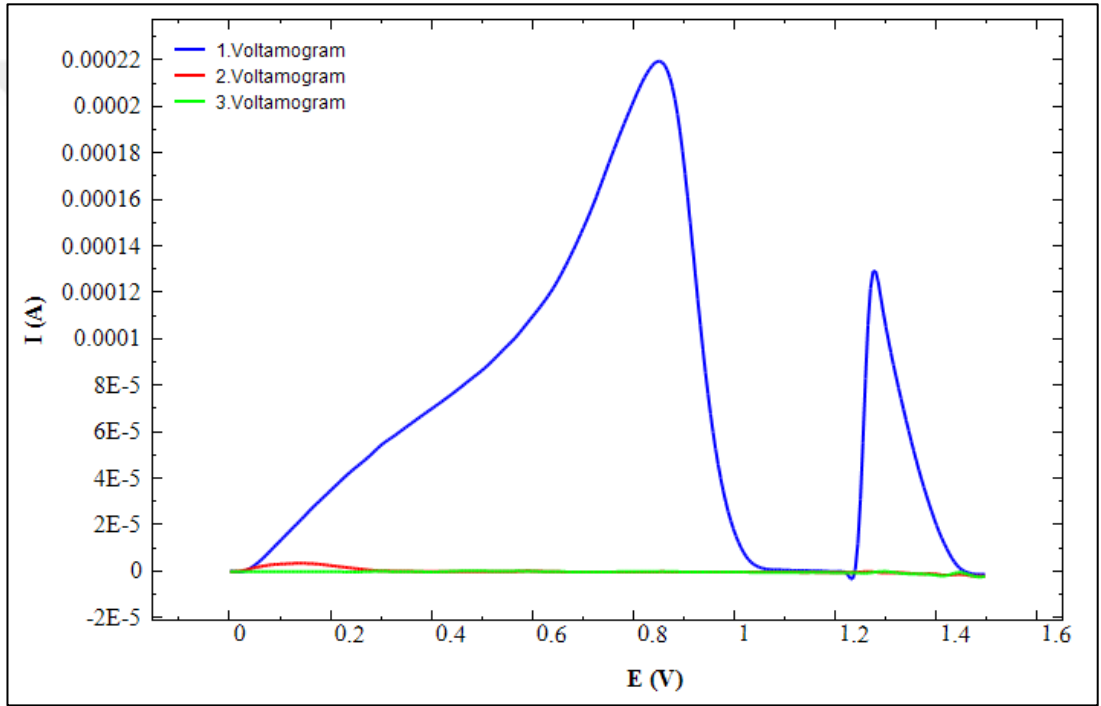


Şekil 4.14. 0.1 M LiClO₄ çözeltisinde Kaliks[6]aren/PPy/KGE elektrodun DP voltamogramı

Kaliks[6]aren/PPy/KGE elektrodunun elektron aktivitesini minimuma indirmek için elektrota DPV tekniği uygulanmıştır. 0.1 M LiClO₄ destek elektrolit içeren çözeltiye tofasitinib etken maddesi eklenmeden önce 0 ile 1.5 V aralığında en az 3 defa olmak üzere DPV tekniği uygulanmıştır. Elde edilen voltamogramlardaki piklerin giderek

azalması Kaliks[6]aren/PPy/KGE elektrodunun elektroaktivitesinin azaldığını göstermektedir (Şekil 4.14).

Kaliks[8]aren/PPy/KGE elektrodunun elektron aktivitesini minimuma indirmek için elektrotta DPV tekniği uygulanmıştır. 0.1 M LiClO₄ destek elektrolit içeren çözeltiye tofasitinib etken maddesi eklenmeden önce 0 ile 1.5 V aralığında en az 3 defa olmak üzere DPV tekniği uygulanmıştır. Elde edilen voltamogramlardaki piklerin giderek azalması Kaliks[8]aren/PPy/KGE elektrodunun elektroaktivitesinin azaldığını göstermektedir (Şekil 4.15).



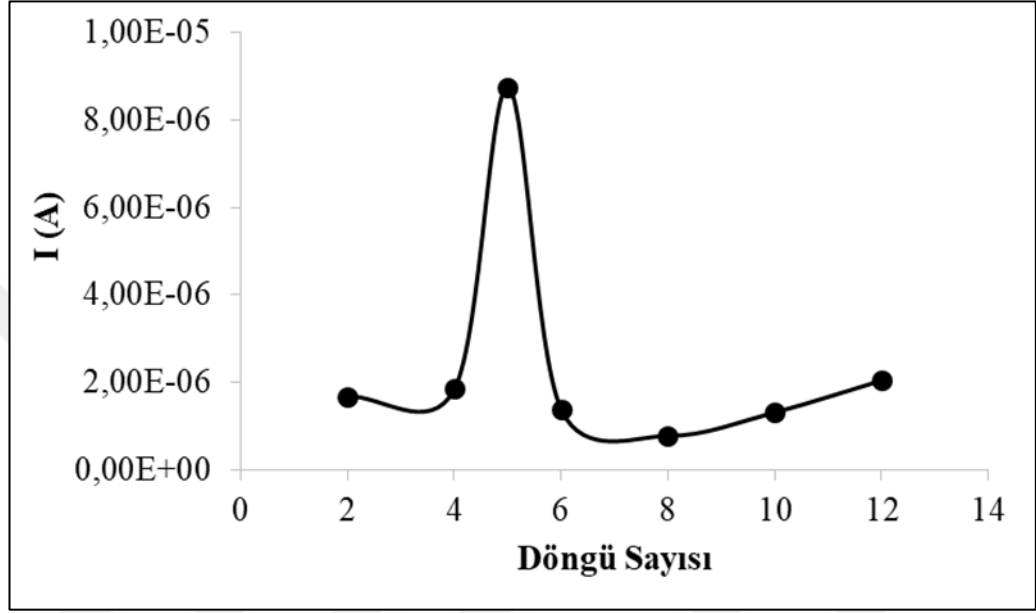
Şekil 4.15. 0.1 M LiClO₄ çözeltisinde Kaliks[8]aren/PPy/KGE elektrodun DP voltamogramı

4.5. Çalışma Elektrotların Optimizasyon Çalışmaları

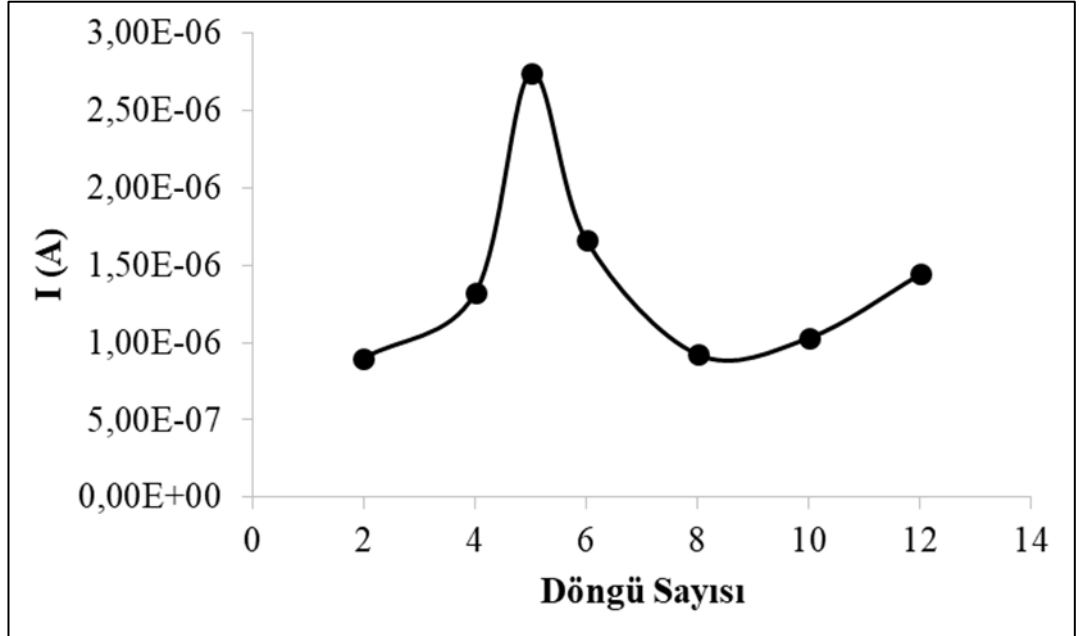
4.5.1. Döngü sayısı

CV yöntemi ile hazırlanan KGE optimal döngü sayısı değerini tespit etmek için 2, 4, 5, 6, 8, 10, 12 döngü sayılarında elektropolimerizasyon gerçekleştirilmiştir.

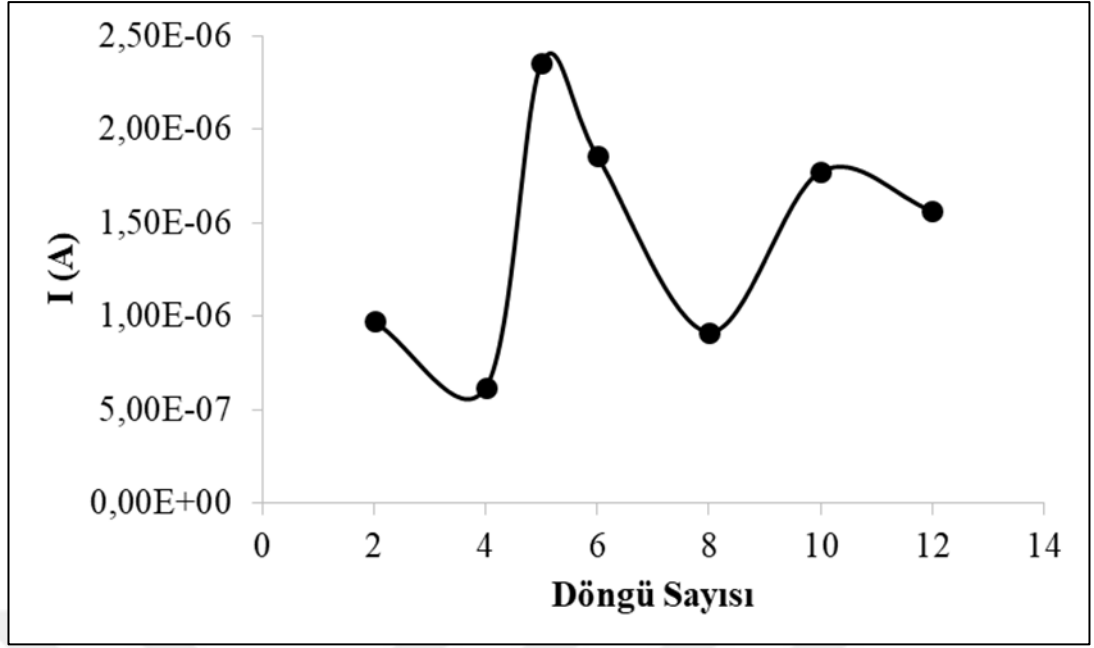
Farklı döngü sayılarında PPy/KGE, kaliks[4]aren/PPy/KGE, kaliks[6]aren/PPy/KGE ve kaliks[8]aren/PPy/KGE elektrotları hazırlanmıştır. 0.1 M LiClO₄ destek elektrolit çözeltisinde 8 ppm tofasitinib etken maddesi ilave edilerek yapılan DPV analizleri sonucunda maksimum pik akımları ve döngü sayıları arasındaki ilişki Şekil 4.16 – Şekil 4.19’da gösterilmiştir.



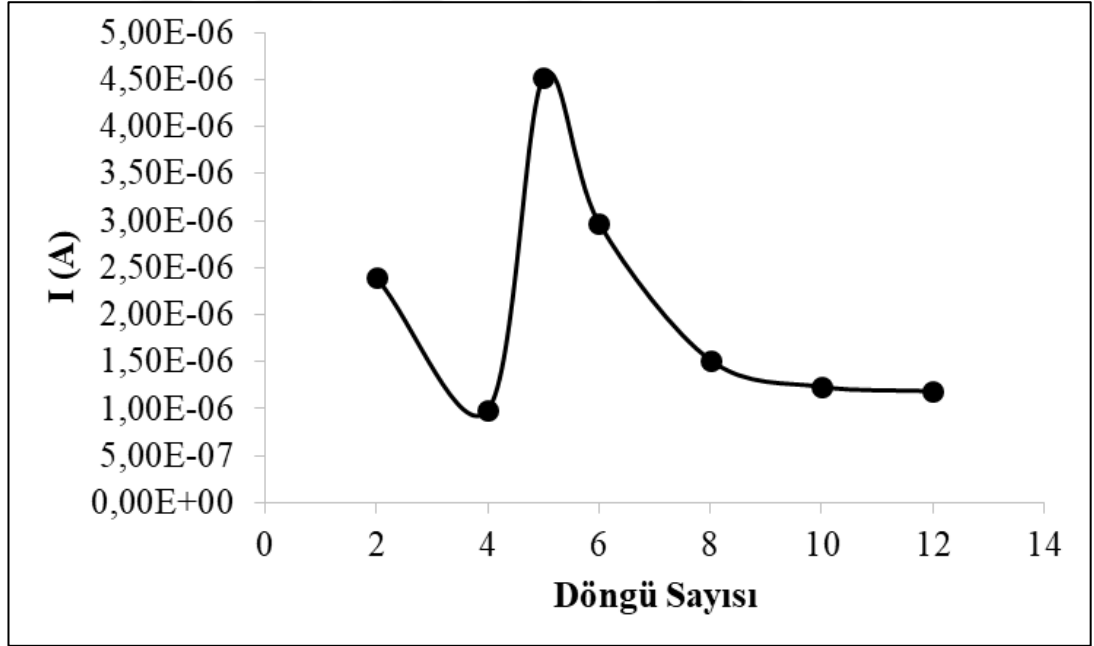
Şekil 4.16. PPy/KGE Elektrot için döngü sayısı ile akım değerleri arasındaki ilişki



Şekil 4.17. Kaliks[4]aren/PPy/KGE Elektrot için döngü sayısı ile akım değerleri arasındaki ilişki



Şekil 4.18. Kaliks[6]aren/PPy/KGE Elektrot için döngü sayısı ile akım değerleri arasındaki ilişki



Şekil 4.19. Kaliks[8]aren/PPy/KGE Elektrot için döngü sayısı ile akım değerleri arasındaki ilişki

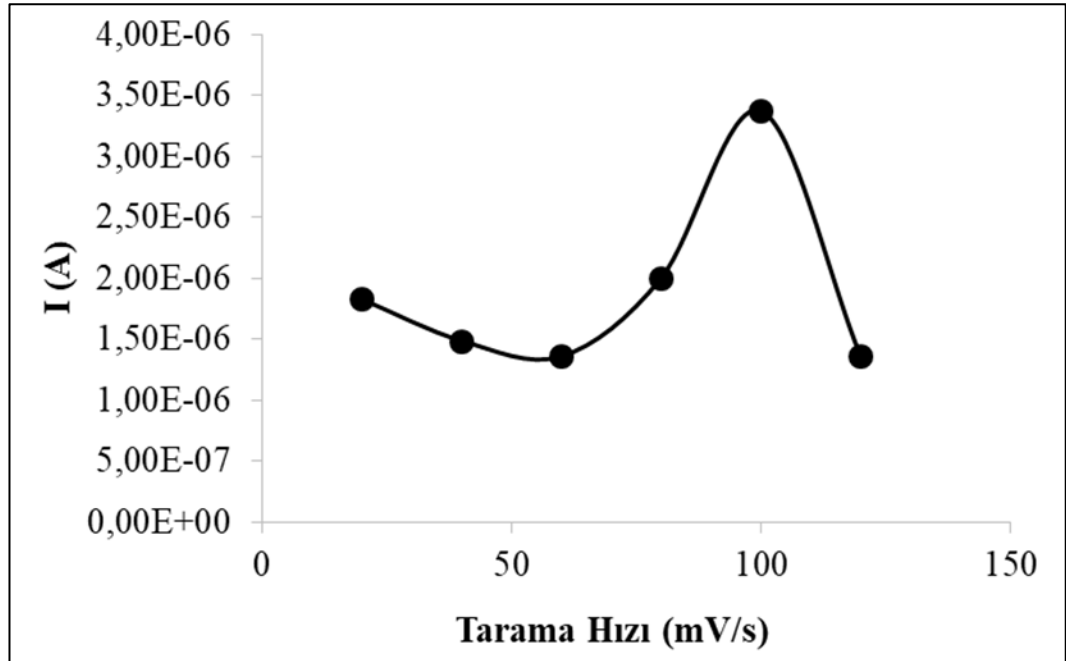
Şekil 4.16 – Şekil 4.19’da görüldüğü gibi PPy/KGE, kaliks[4]aren/PPy/KGE, kaliks[6]aren/PPy/KGE ve kaliks[8]aren/PPy/KGE elektrotların DPV analizleri sonucu en yüksek akım değerlerine 5 döngüde ulaşılmış olup literatürdeki çalışmalarla uyumludur (Güler Akyüz vd., 2020; Güler Akyüz vd., 2021; Yaman ve Abacı, 2022). Döngü sayısı analiz işlemi sırasında elektrotların duyarlılığını ve lineerliğini etkilemektedir. Düşük döngü sayıları ile hazırlanan elektrotların analiz çalışmalarında

verimlerinin daha iyi olduğu tespit edilmiştir. Diğer taraftan döngü sayısının artması, hazırlanan elektrotlarda elektropolimerizasyon işleminin daha yoğun gerçekleşmesine neden olur ve daha kalın bir film tabakasının oluşmasına neden olur. Bu kalın film tabakasının oluşumuyla baskılanmış bölgelerin sayısında azalma olmaktadır (Özcan, 2008).

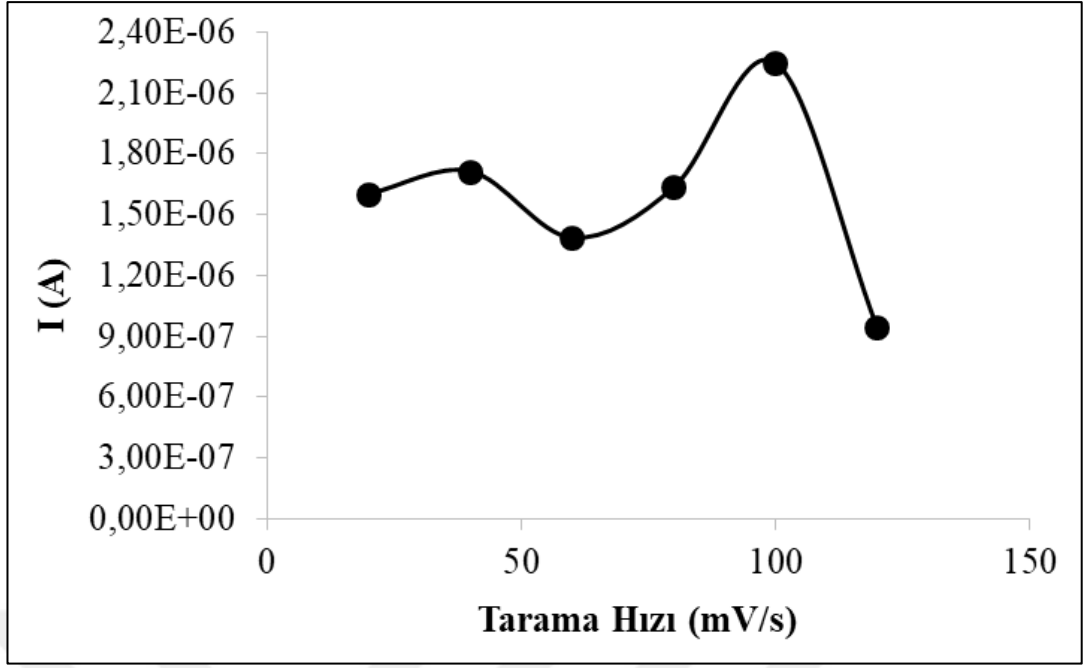
4.5.2. Tarama hızı

Deney çalışmalarında optimum tarama hızını tespit etmek için 20, 40, 60, 80, 100 ve 120 mV/s tarama hızlarında elektropolimerizasyon gerçekleştirilmiştir.

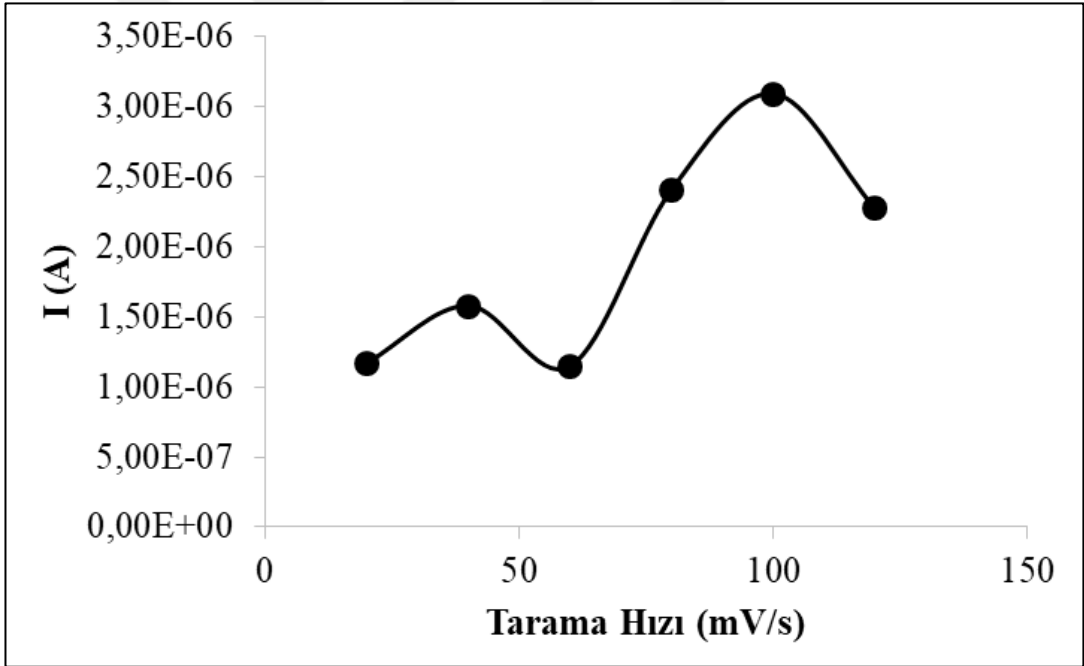
Farklı tarama hızlarında PPy/KGE, kaliks[4]aren/PPy/KGE, kaliks[6]aren/PPy/KGE ve kaliks[8]aren/PPy/KGE elektrotları hazırlanmıştır. 0.1 M LiClO₄ destek elektrolit çözeltisinde 8 ppm tofasitinib etken maddesi ilave edilerek yapılan DPV analizleri sonucunda maksimum pik akımları ve tarama hızı arasındaki ilişki Şekil 4.20 – Şekil 4.23'te gösterilmiştir. Çalışma elektrotlarının optimal tarama hızı 100 mV/s olarak tespit edilmiştir ve bulunan değer literatürdeki çalışmalar ile uyumludur (Usta, 2011; Güler Akyüz vd., 2021).



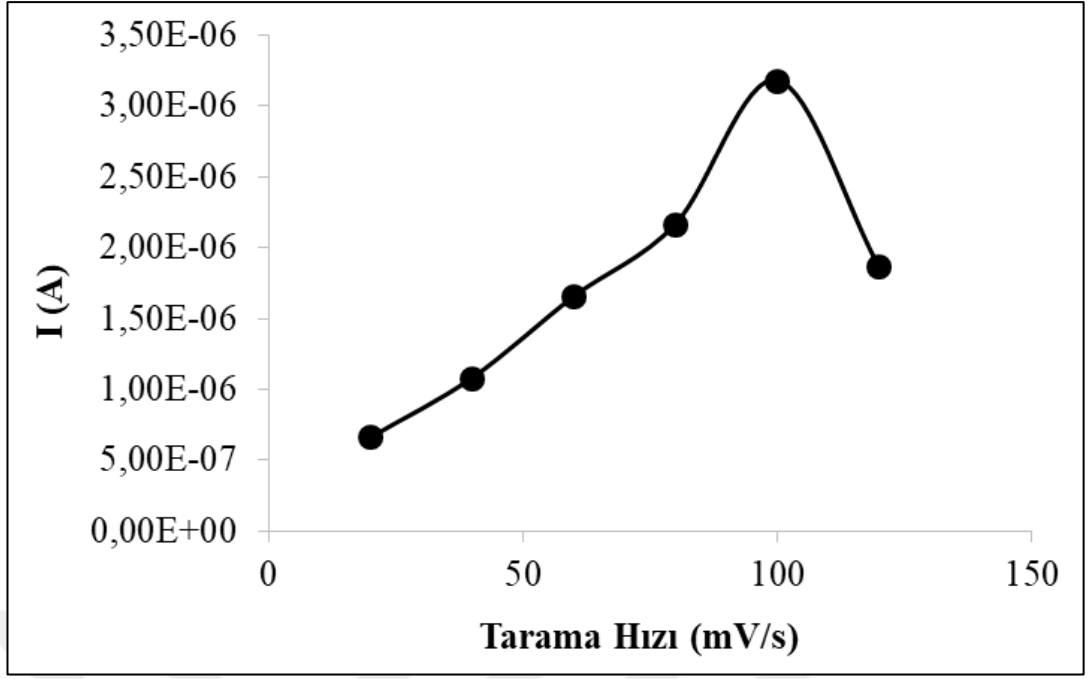
Şekil 4.20. PPy/KGE için tarama hızı ile akım değerleri arasındaki ilişki



Şekil 4.21. Kaliks[4]aren/PPy/KGE için tarama hızı ile akım değerleri arasındaki ilişki



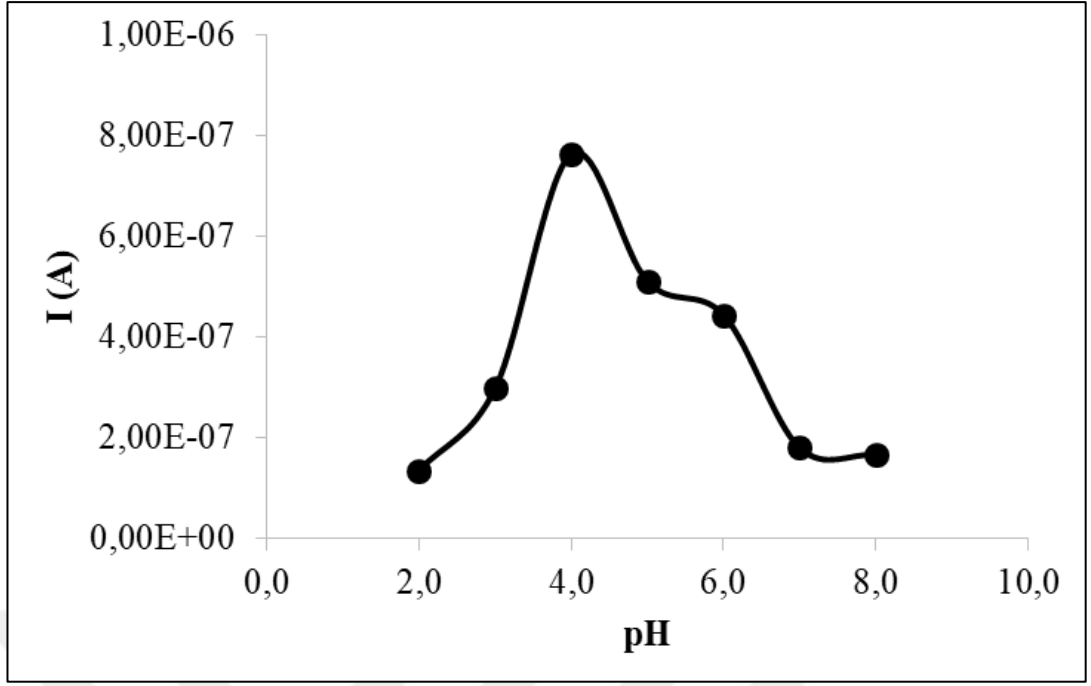
Şekil 4.22. Kaliks[6]aren/PPy/KGE için tarama hızı ile akım değerleri arasındaki ilişki



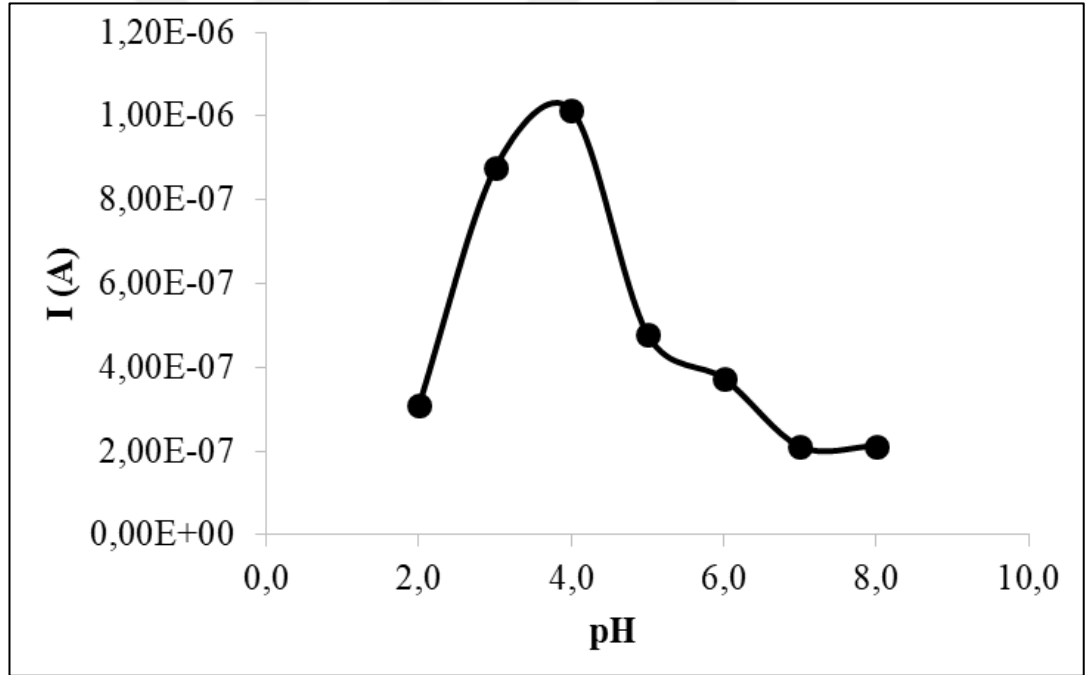
Şekil 4.23. Kaliks[8]aren/PPy/KGE için tarama hızı ile akım değerleri arasındaki ilişki

4.5.3. Elektrot cevabına pH'ın etkisi

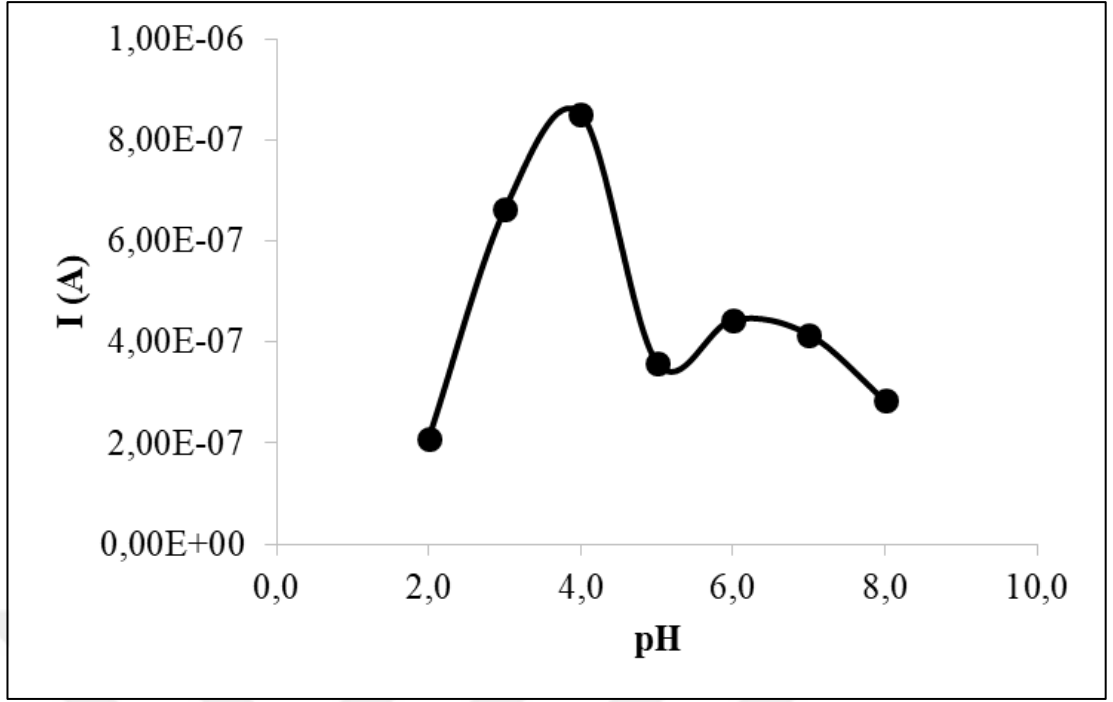
Hazırlanan modifiye edilmiş elektrotların optimum tarama hızı, optimum döngü sayısı belirlendikten sonra optimum koşullar altında CV yöntemi kullanılarak elektrotlar hazırlanmıştır. Analiz aşamasında kullandığımız BR tampon çözeltisi sırasıyla 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 7.0 ve 8.0 pH değerlerine ayarlanmıştır. Optimum şartlar altında hazırlanan elektrotlar ile farklı pH değerleri için analizler yapılmış ve incelemeler sonucunda en uygun pH değeri bütün elektrotlar için 4 olarak belirlenmiştir. Optimizasyon grafikleri Şekil 4.38 - Şekil 4.43'te verilmektedir.



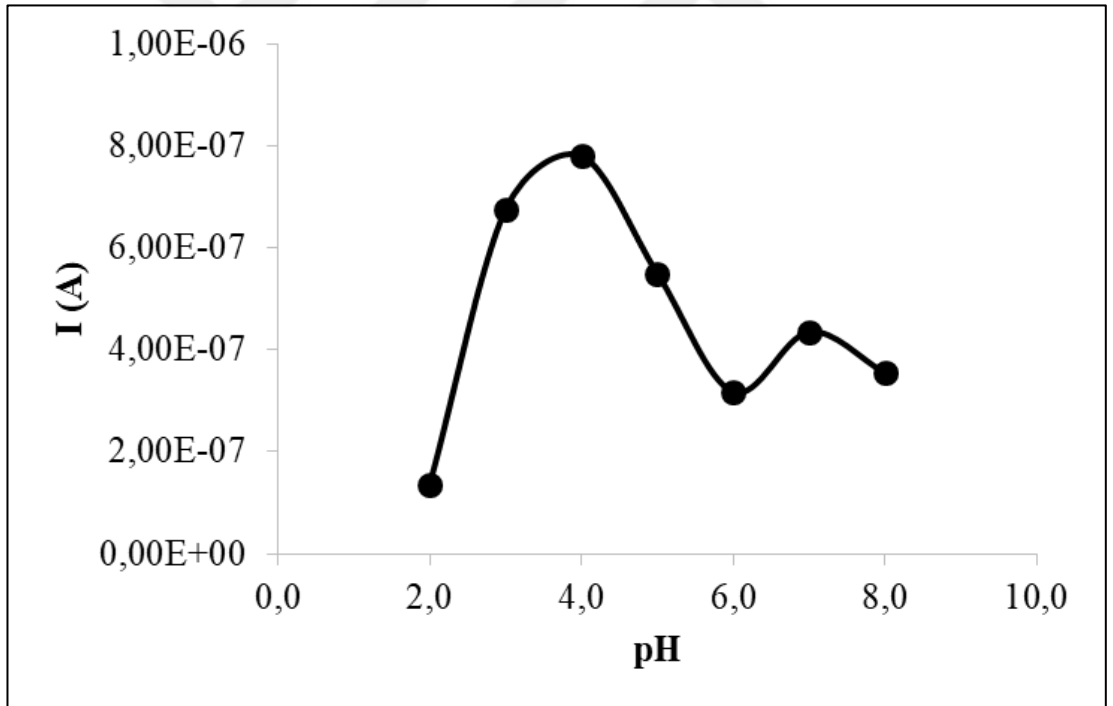
Şekil 4.24. PPY/KGE için pH ile akım değerleri arasındaki ilişki



Şekil 4.25. Kaliks[4]aren/PPY/KGE için pH ile akım değerleri arasındaki ilişki



Şekil 4.26. Kaliks[6]aren/PPy/KGE için pH ile akım değerleri arasındaki ilişki

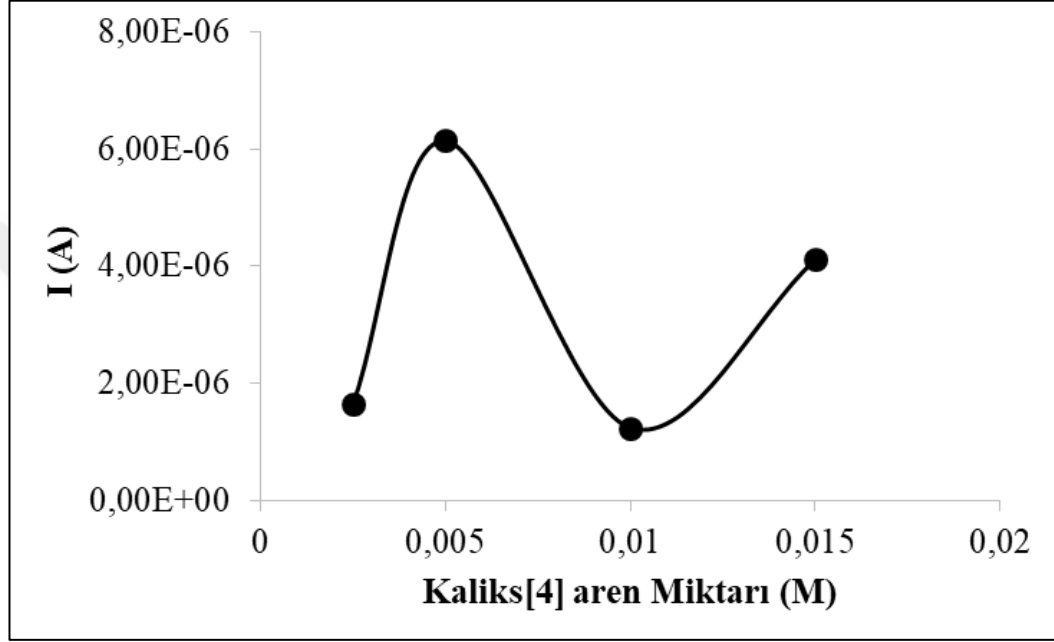


Şekil 4.27. Kaliks[8]aren/PPy/KGE için pH ile akım değerleri arasındaki ilişki

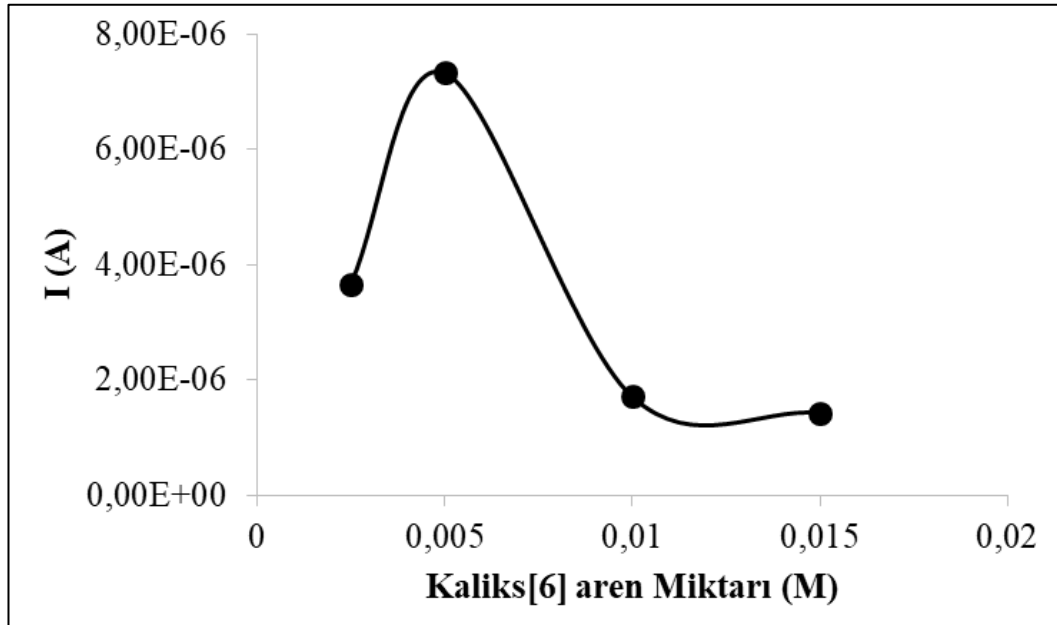
4.5.4. Elektrot cevabına kaliks[n]aren derişiminin etkisi

CV yöntemi ile optimal tarama hızı (100 mV/s) ve optimal döngü sayısında (5 döngü) 0.0025 M, 0.005 M, 0.01 M, 0.015 M derişimlerde PPy/KGE, kaliks[4]aren/PPy/KGE, kaliks[6]aren/PPy/KGE ve kaliks[8]aren/PPy/KGE elektrotları hazırlanmıştır.

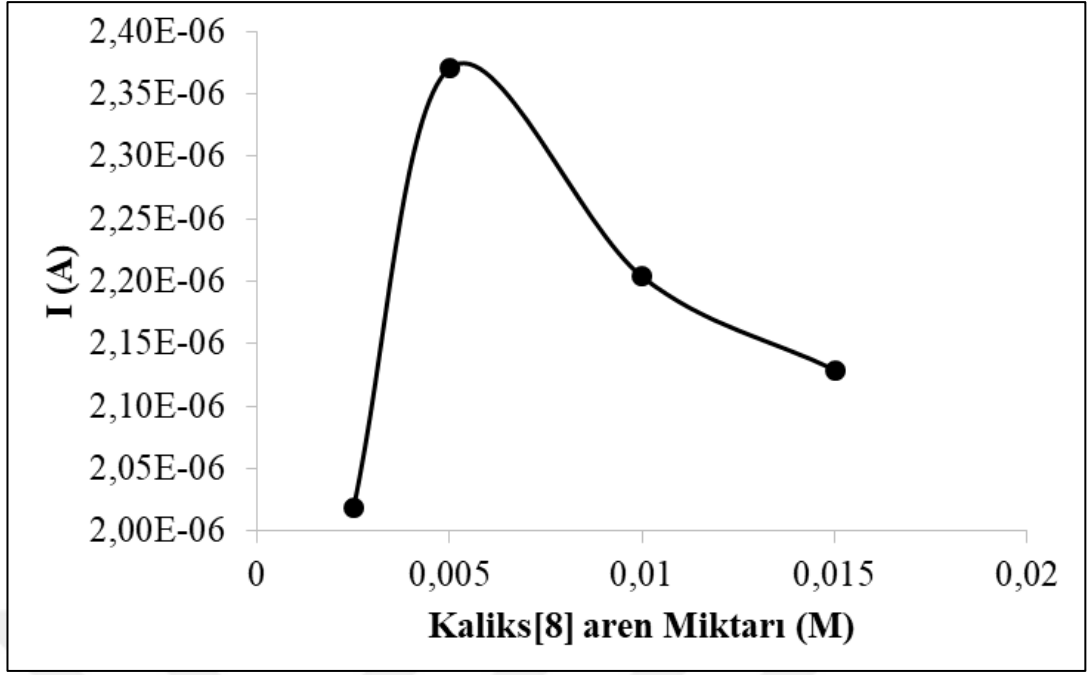
CV yöntemi ile hazırlanan çalışma elektrotlarının, 0.1 M LiClO₄ destek elektrolit çözeltisine 8 ppm tofasitinib etken maddesi ilave edilerek DPV yöntemi ile analizleri yapılmıştır. Yapılan analizlere göre maksimum pik akım değerleri ve kaliks[4]aren, kaliks[6]aren, kaliks[8]aren derişimleri arasındaki ilişki Şekil 4.24 - Şekil 4.26'da gösterilmiştir. Çalışma elektrotlarının optimal madde miktarı 0.005 M olarak belirlenmiştir.



Şekil 4.28. Kaliks[4]aren/PPy/KGE elektrot için madde miktarı ile akım değerleri arasındaki ilişki



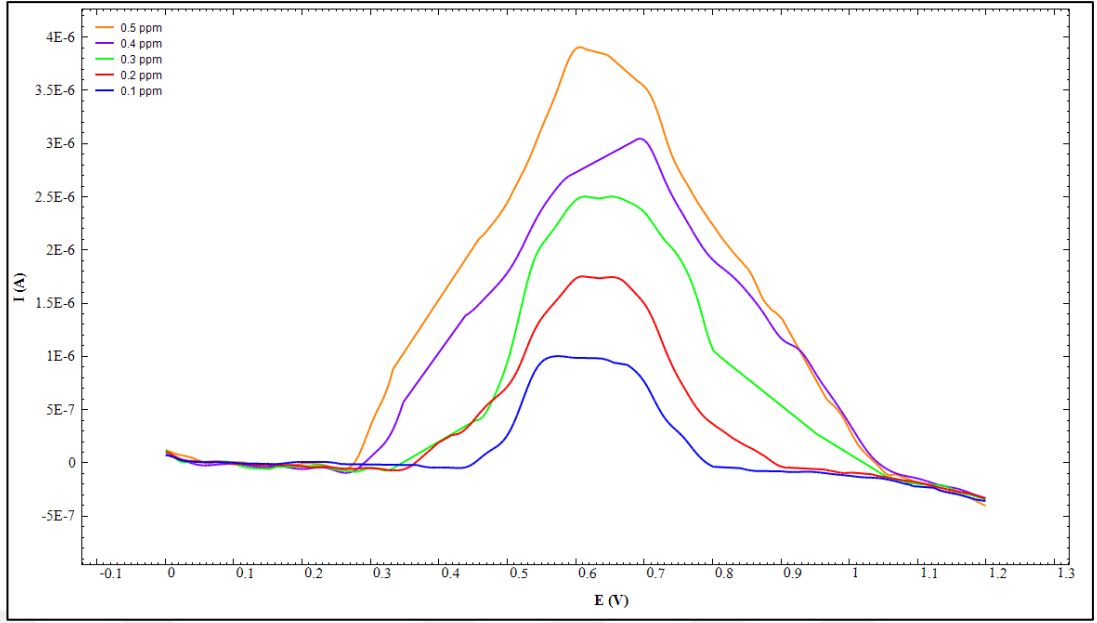
Şekil 4.29. Kaliks[6]aren/PPy/KGE elektrot için madde miktarı ile akım değerleri arasındaki ilişki



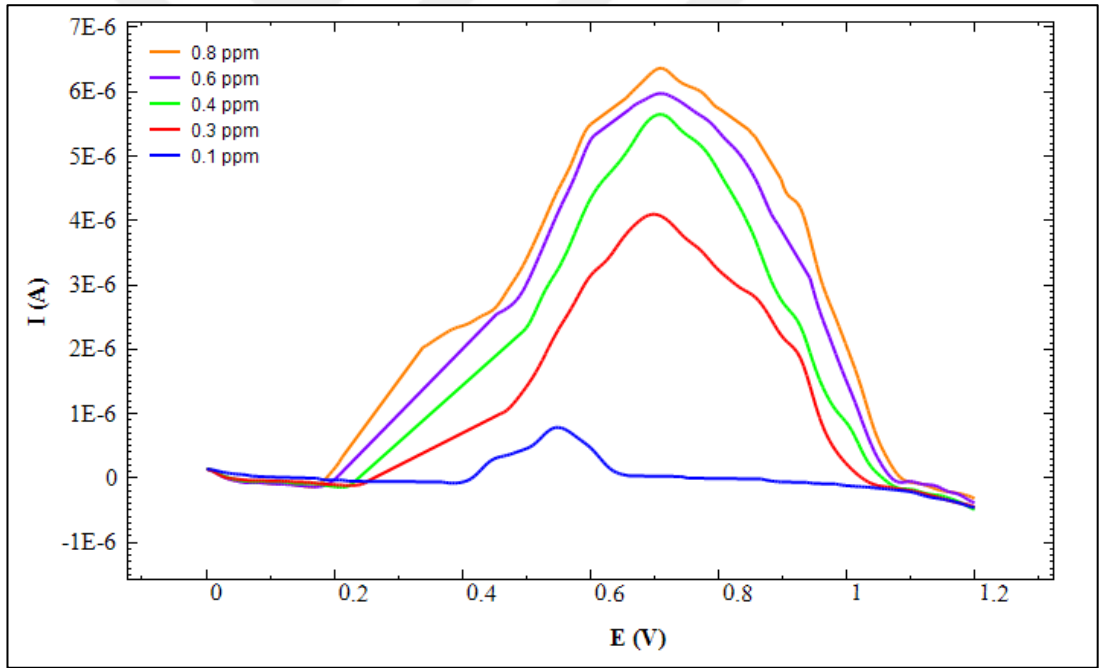
Şekil 4.30. Kaliks[8]aren/PPy/KGE elektrot için madde miktarı ile akım değerleri arasındaki ilişki

4.6. Tofasitinib Sitrat İlaç Etken Maddesinin Analizi

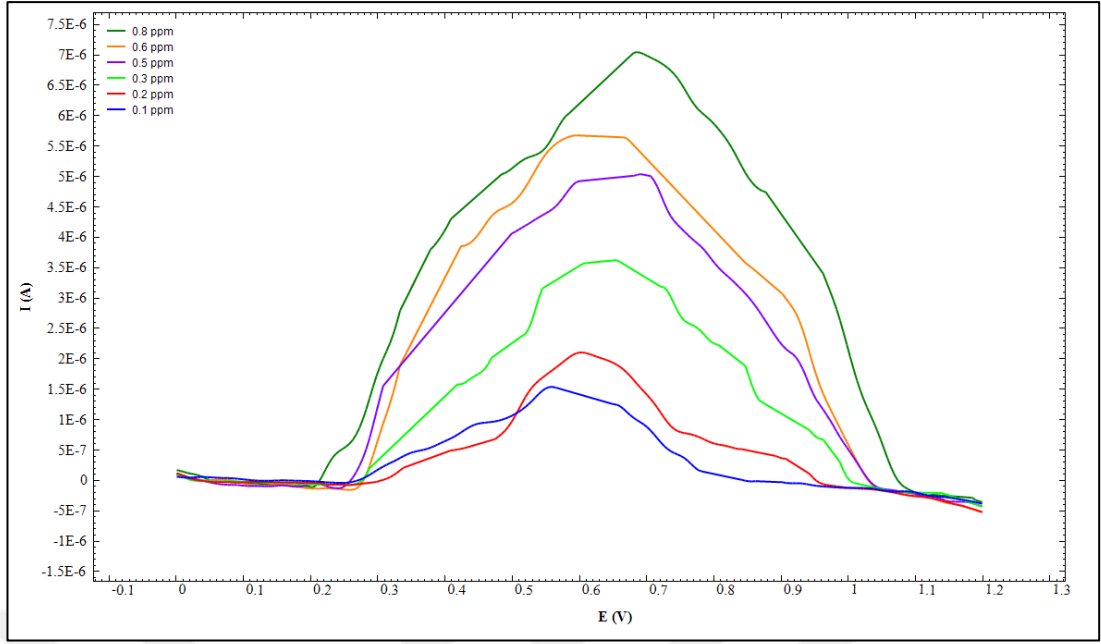
Optimum koşullarda elektrotlar CV yöntemiyle hazırlanmıştır. Tofasitinip sitrat etken maddesinin 0.1 ppm - 15 ppm derişim aralığında PPy/KGE, kaliks[4]aren/PPy/KGE, kaliks[6]aren/PPy/KGE ve kaliks[8]aren/PPy/KGE modifiye elektrotları için DPV analizleri alınmış ve maksimum pik akım değerleri ile derişim miktarı değerleri grafiğe geçirilmiştir. Bu voltamogramlar sırasıyla Şekil 4.27 - Şekil 4.30'da verilmiştir. Şekillerden de görüldüğü üzere derişimlerin artması ile maksimum akım değerlerinin arttığı görülmektedir.



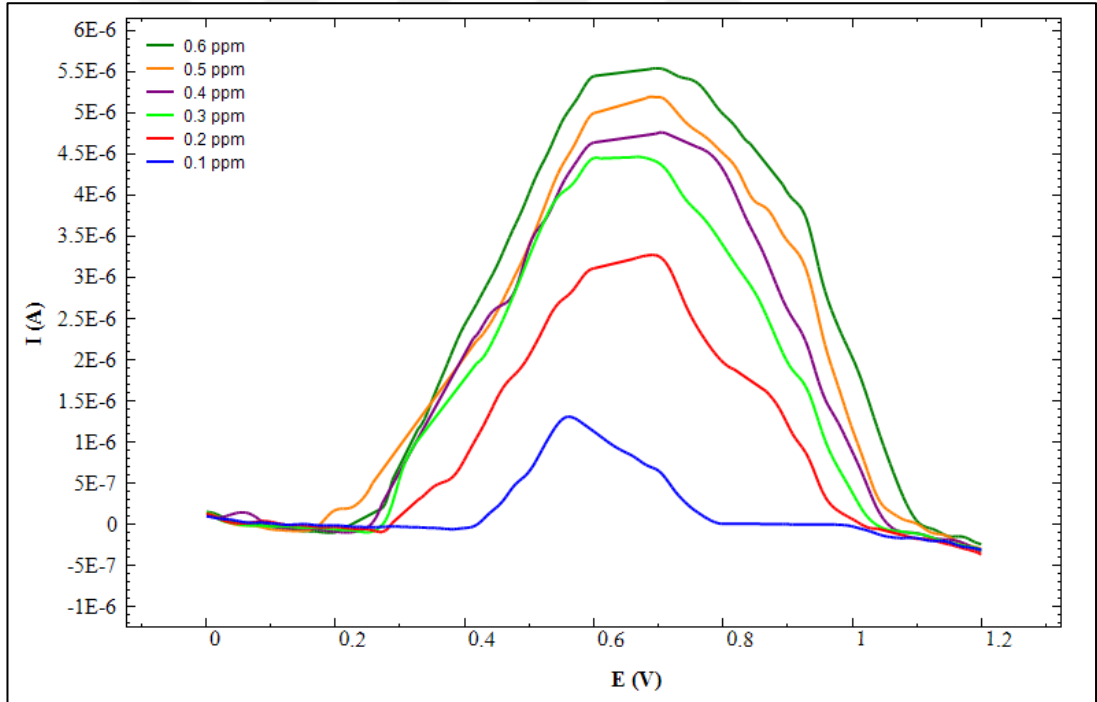
Şekil 4.31. Tofastinip tayininde PPy/KGE elektrodunun 0.1 ppm-0.5 ppm derişim aralığında elde edilen DP voltamogramı



Şekil 4.32. Tofastinip tayininde Kaliks[4]aren/PPy/KGE elektrodunun 0.1 ppm-0.8 ppm derişim aralığında elde edilen DP voltamogramı



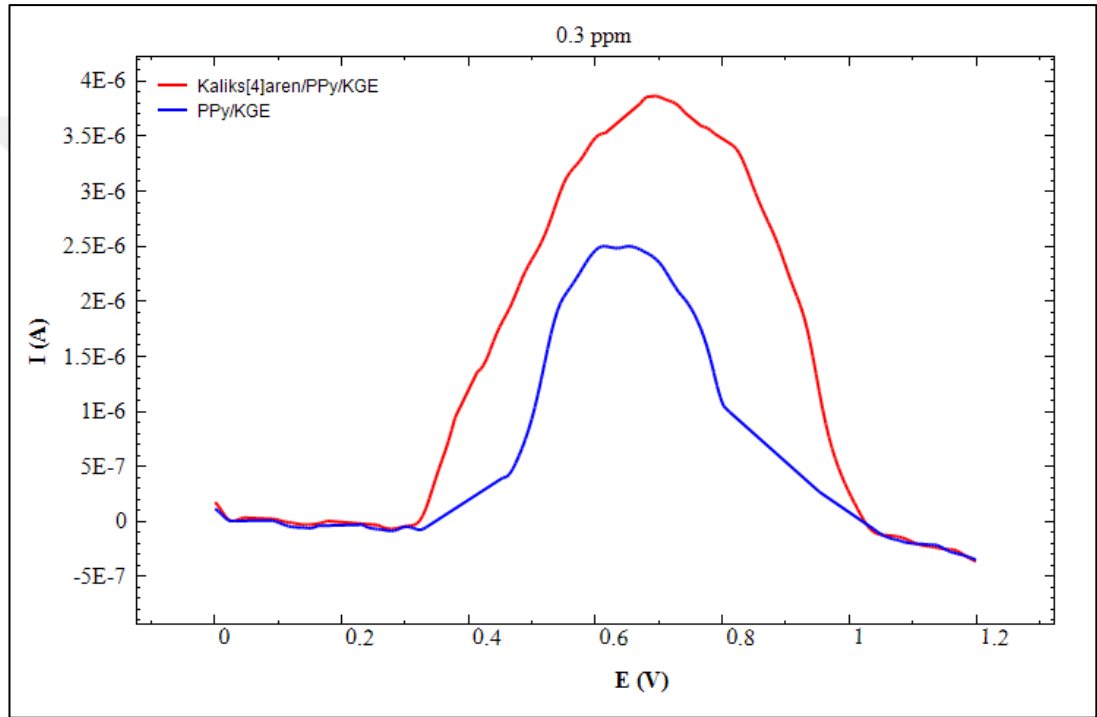
Şekil 4.33. Tofasitinip tayininde Kaliks[6]aren/PPy/KGE elektrodunun 0.1 ppm-0.8 ppm derişim aralığında elde edilen DP voltamogramı



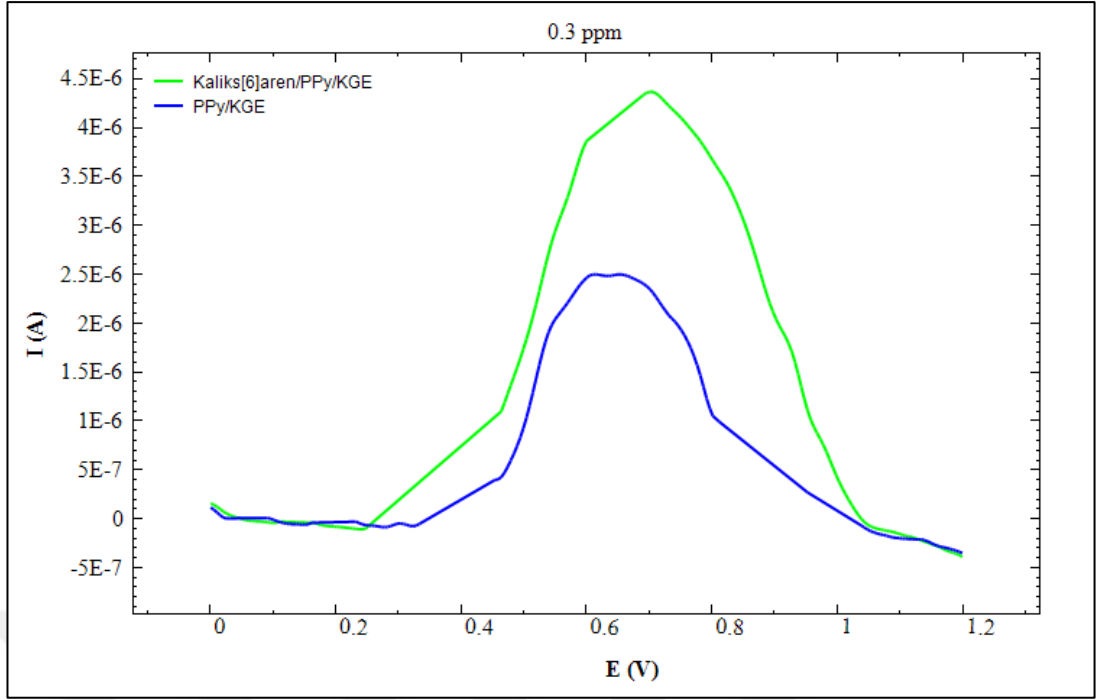
Şekil 4.34. Tofasitinip tayininde Kaliks[8]aren/PPy/KGE elektrodunun 0.1 ppm-0.6 ppm derişim aralığında elde edilen DP voltamogramı

Optimum koşullarda hazırlanan PPy/KGE, kaliks[4]aren/PPy/KGE, kaliks[6]aren/PPy/KGE ve kaliks[8]aren/PPy/KGE 0.1 ppm - 15 ppm derişim aralığında modifiye elektrotlarının tofasitinip sitrat etken maddesi için DPV analizleri alınmış ve elde edilen derişime karşı maksimum akım değerleri grafikleri Şekil 4.27 - Şekil 4.30'da verilmiştir. Kaliks[n]aren/PPy/KGE modifiye elektrotlar ve PPy/KGE

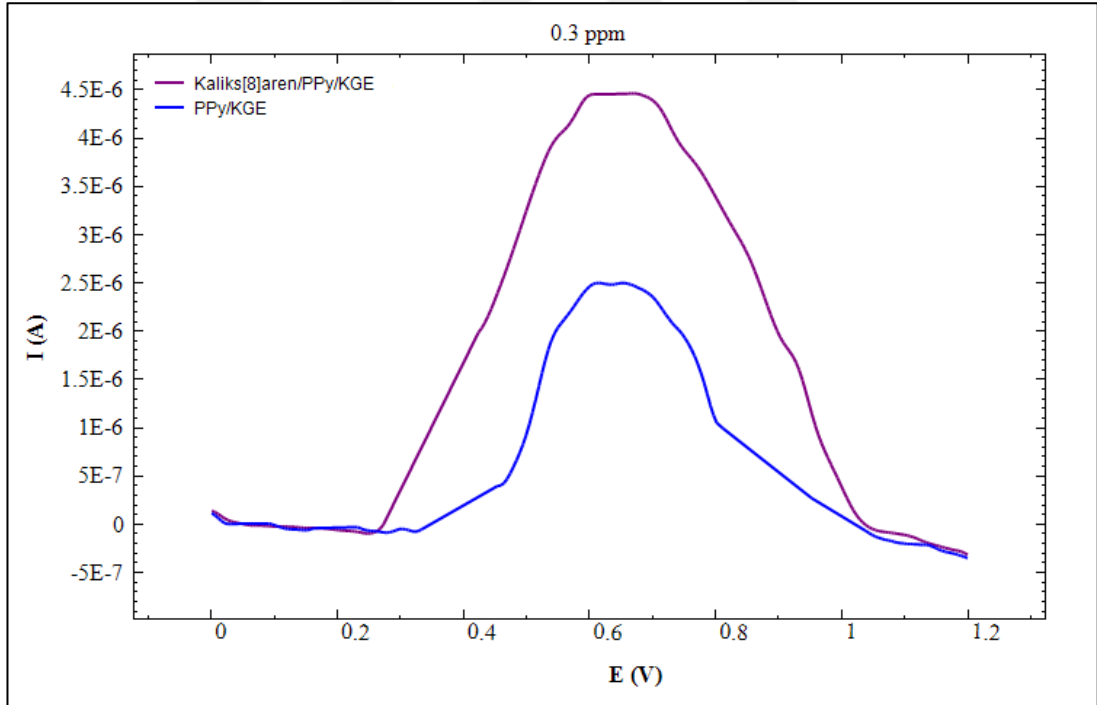
elektrot ile elde edilen akım değerleri arasında modifiye elektrotlar lehine belirgin bir fark görülmüştür. 0.3 ppm tofasitinibin DPV analizinde elde edilen sonuçlar incelendiğinde, PPy/KGE, kaliks[4]aren/PPy/KGE, kaliks[6]aren/PPy/KGE, kaliks[8]aren/PPy/KGE için maksimum akım değerleri sırasıyla 2.5183×10^{-6} , 3.9774×10^{-6} , 4.4171×10^{-6} , 4.5044×10^{-6} olarak bulunmuştur. Sonuçlara bakıldığında kaliks[n]aren/PPy/KGE modifiyeli elektrotların akım değerlerinin PPy/KGE elektrotun akım değerinden yüksek olduğu görülmekte olup Şekil 4.31 - Şekil 4.33'te DPV voltamogramları karşılaştırmalı olarak verilmiştir.



Şekil 4.35. 0.3 ppm tofasitinib tayininde PPy/KGE ve Kaliks[4]aren/PPy/KGE elektrotlar ile elde edilen DPV voltamogramlarının karşılaştırılması



Şekil 4.36. 0.3 ppm tofasitinib tayininde PPy/KGE ve Kaliks[6]aren/PPy/KGE elektrotlar ile elde edilen DPV voltamogramlarının karşılaştırılması



Şekil 4.37. 0.3 ppm tofasitinib tayininde PPy/KGE ve Kaliks[8]aren/PPy/KGE elektrotlar ile elde edilen DPV voltamogramlarının karşılaştırılması

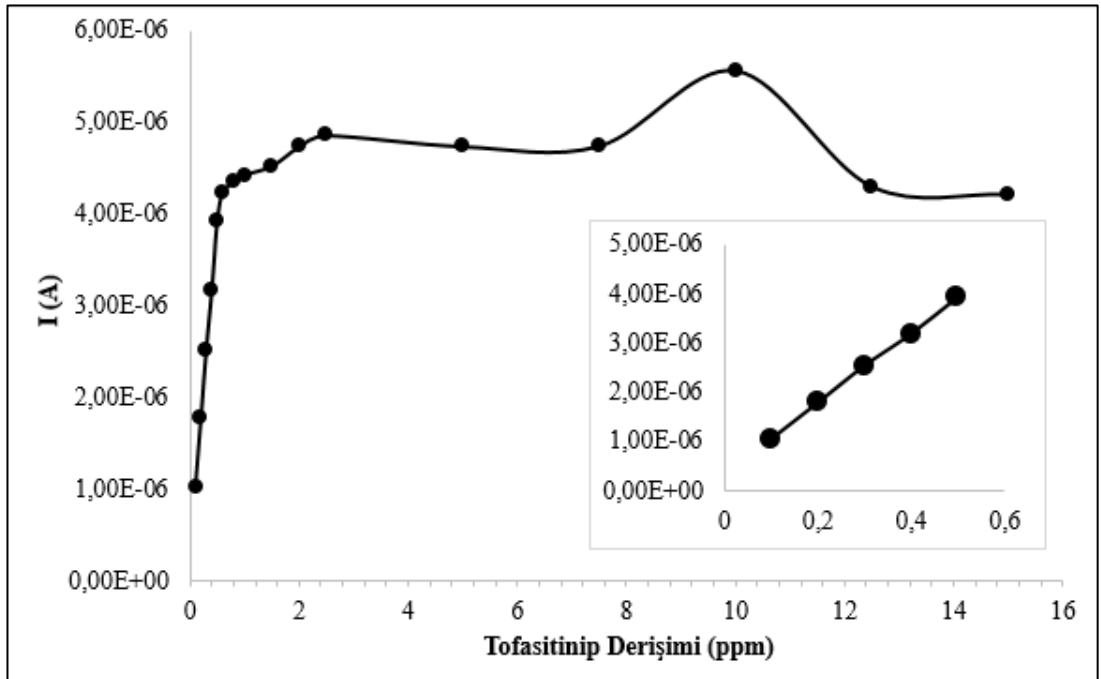
Ayrıca kalibrasyon grafikleri incelendiğinde kaliks[4]aren/PPy/KGE, kaliks[6]aren/PPy/KGE ve kaliks[8]aren/PPy/KGE elektrotlarda 5-6 noktada doğrusallık elde edilmiştir.

DPV tekniği kullanılarak PPy/KGE modifiye elektrot için elde edilen kalibrasyon grafiğinde (Şekil 4.34) 0.1 ppm - 0.8 ppm aralığında 0.9997 korelosyon katsayısı ile doğrusallık göstermektedir. Tayin limiti (LOD) değeri 0.0271 ppm, kantitatif tayin limiti (LOQ) değeri 0.0821 ppm olarak hesaplanmıştır (Çizelge 4.5).

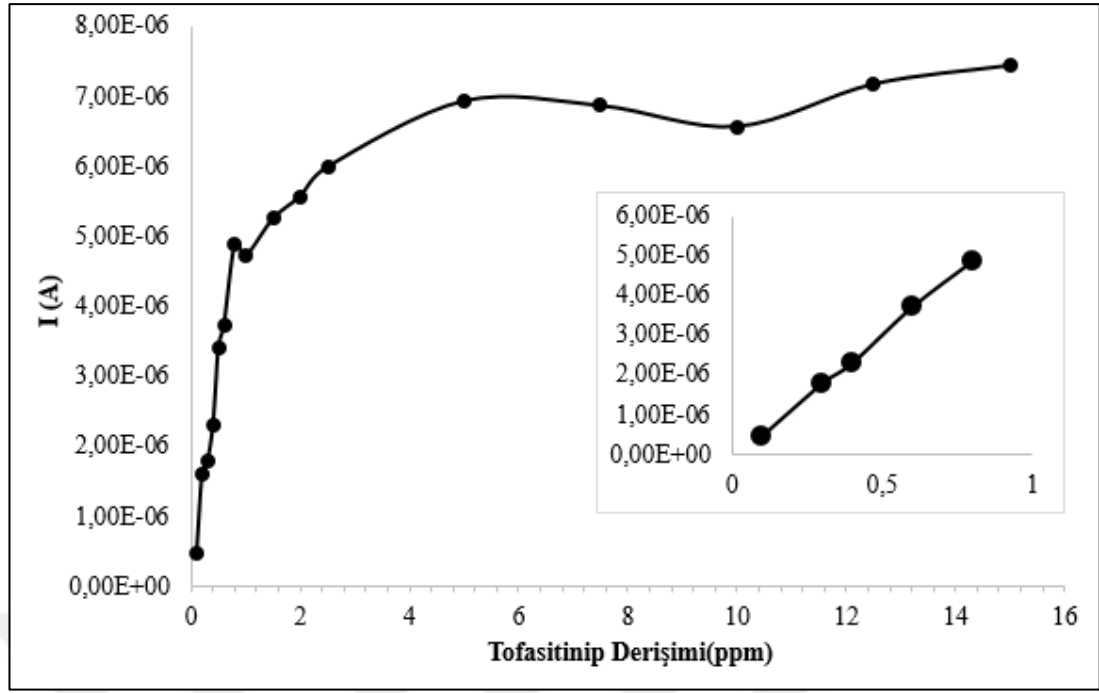
DPV tekniği kullanılarak kaliks[4]aren/PPy/KGE modifiye elektrot için elde edilen kalibrasyon grafiğinde (Şekil 4.35) 0.1 ppm - 0.8 ppm aralığında 0.9992 korelosyon katsayısı ile doğrusallık göstermektedir. LOD 0.0275 ppm, LOQ 0.0833 ppm olarak hesaplanmıştır (Çizelge 4.5).

DPV tekniği kullanılarak kaliks[6]aren/PPy/KGE modifiye elektrot için elde edilen kalibrasyon grafiğinde (Şekil 4.36) 0.1 ppm - 0.8 ppm aralığında 0.9996 korelosyon katsayısı ile doğrusallık göstermektedir. LOD 0.0212 ppm, LOQ 0.0642 ppm olarak hesaplanmıştır (Çizelge 4.5).

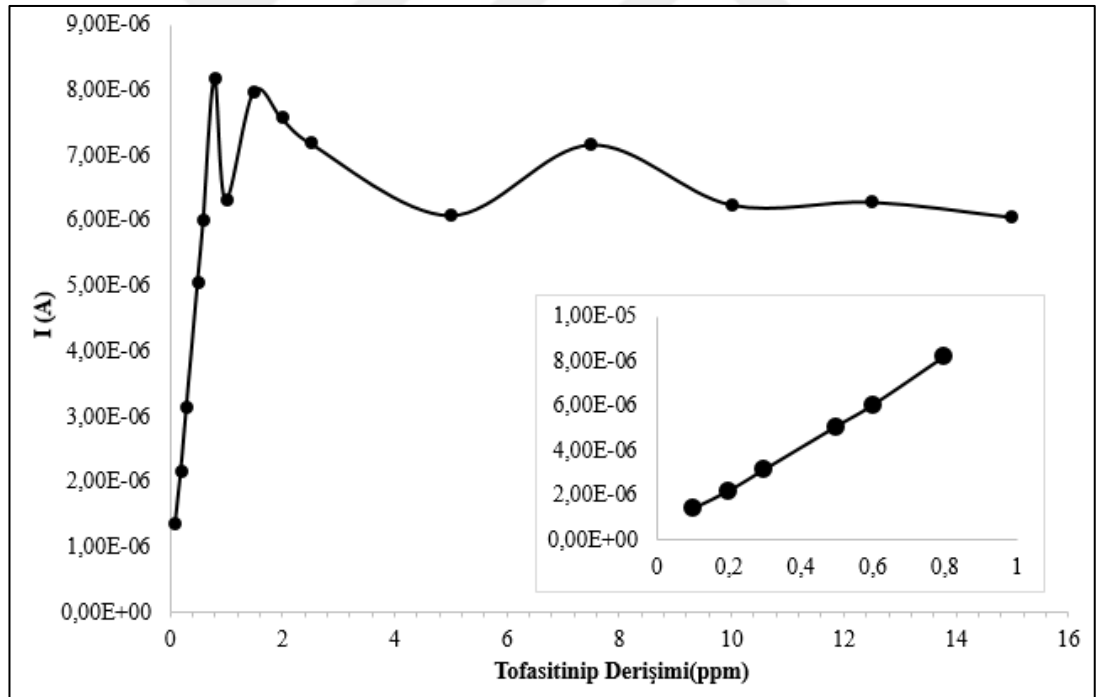
DPV tekniği kullanılarak kaliks[8]aren/PPy/KGE modifiye elektrot için elde edilen kalibrasyon grafiğinde (Şekil 4.37) 0.1 - 0.6 ppm aralığında 0.9996 korelosyon katsayısı ile doğrusallık göstermektedir. Tayin sınırı (LOD) 0.0184 ppm, tayin üst sınırı (LOQ) 0.0558 ppm olarak hesaplanmıştır (Çizelge 4.5).



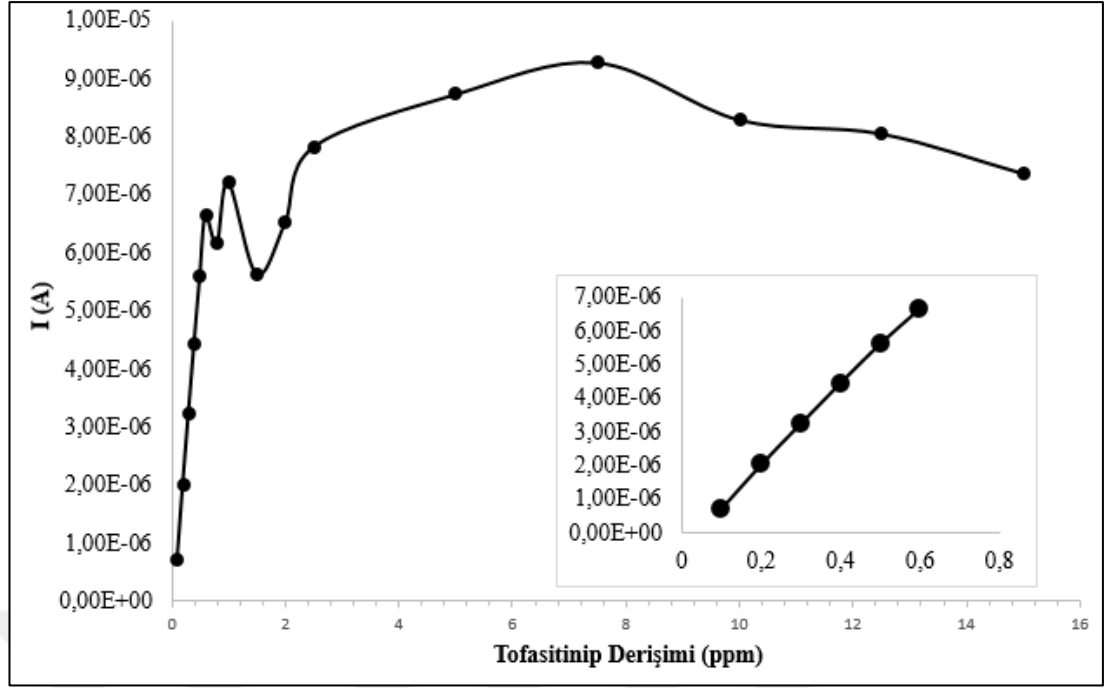
Şekil 4.38. Tofasitinip tayininde PPy/KGE elektrot ile elde edilen kalibrasyon grafiği



Şekil 4.39. Tofasitinib tayininde Kaliks[4]aren/PPy/KGE elektrot ile elde edilen kalibrasyon grafiği



Şekil 4.40. Tofasitinib tayininde Kaliks[6]aren/PPy/KGE elektrot ile elde edilen kalibrasyon grafiği



Şekil 4.41. Tofasitinib tayininde Kaliks[8]aren/PPy/KGE elektrot ile elde edilen kalibrasyon grafiğı

Çizelge 4.5. Çalışmada kullanılan elektrotlar ve analizler sonucu elde edilen parametre değerleri

Parametre	PPy/KGE	Kaliks[4]aren /PPy/KGE	Kaliks[6]aren /PPy/KGE	Kaliks[8]aren/ PPy/KGE
Döngü sayısı	5	5	5	5
Tarama hızı (mV/s)	100	100	100	100
Kaliks[n] aren derişimi (M)	-	0.005	0.005	0.005
pH	4.0	4.0	4.0	4.0
Doğrusal çalışma aralığı (ppm)	0.1-0.5	0.1-0.8	0.1-0.8	0.1-0.6
Eğim	7.1909×10^{-6}	6.41442×10^{-6}	9.70416×10^{-6}	1.19791×10^{-5}
Kesim	3.2859×10^{-7}	-1.99394×10^{-7}	2.54×10^{-7}	-4.06573×10^{-7}
Korelasyon katsayısı (r^2)	0.9997	0.9992	0.9996	0.9996
LOD (ppm)	0.0271	0.0275	0.0212	0.0184
LOQ (ppm)	0.0821	0.0833	0.0642	0.0558

4.7. Girişim Etkisi

Tofasitinib etken maddesinin tespit edilmesi için yapılan analizlerde ortamda farklı bileşiklerin bulunması durumunda modifiye KGE'nin elektrokimyasal davranışı incelenmiştir. Optimum şartlarda hazırlanan kaliks[4]aren/PPy/KGE, kaliks[6]aren/PPy/KGE ve kaliks[8]aren/PPy/KGE çalışma elektrotları için 0.6 ppm tofasitinib içeren çözeltiye sırasıyla 0.2-0.4-0.6 ve 1.2 ppm derişimlerinde askorbik asit, glikoz ve kafein maddeleri eklenerek DPV yöntemiyle analizleri yapılmış ve sonuçlar Çizelge 4.6'da verilmiştir.

Çizelge 4.6. Girişim etkisi tablosu

Girişim Yapan Türler	Derişim (ppm)	Akım Cevabındaki Değişim(μ A)		
		Kaliks[4]aren /PPy/KGE	Kaliks[6]aren /PPy/KGE	Kaliks[8]aren /PPy/KGE
Askorbik asit	0.2	1.5822	1.4182	0.4349
	0.4	1.7743	2.1456	0.7315
	0.6	1.876	3.1656	1.5458
	1.2	2.5509	3.7548	2.0089
Kafein	0.2	0.1162	0.0656	0.8299
	0.4	0.6696	0.7177	1.4242
	0.6	0.9022	1.0029	1.5699
	1.2	1.106	1.4102	1.8435
Glikoz	0.2	0.0665	0.0424	0.6693
	0.4	0.4932	0.7507	1.4236
	0.6	1.4751	1.6556	1.7825
	1.2	1.9766	2.1472	2.192

4.8. Gerçek Numune Çalışması

Tez kapsamında hazırlanan kaliks[4]aren/PPy/KGE, kaliks[6]aren/PPy/KGE ve kaliks[8]aren/PPy/KGE modifiye elektrotlar kullanılarak idrar ve farmasötik numunesinde tofasitinib etken maddesinin analizi yapılmıştır. Analizlerin gerçekleştirilmesinde standart katma tekniği seçilmiştir. Geri kazanım değerleri, idrar ve farmasötik numunesine kalibrasyon doğrusu aralığına giren derişimlerde tofasitinib

eklenerek hesaplanmıştır. İdrar ve farmasötik numunesine ilave edilen ve voltametrik olarak tayin edilen tofasitinib miktarları ve geri kazanım değerleri Çizelge 4.7 ve Çizelge 4.8’de verilmiştir.

Çizelge 4.7. İdrar numunesinde tofasitinib tayini ve geri kazanım sonuçları

Elektrotlar	İdrar Numunesi							
	Eklenen Tofasitinib (ppm)		Tayin edilen Tofasitinib (ppm)		R.S.D. % (n=3)		Geri kazanım (%)	
Kaliks[4]aren/PPy/KGE	0.200	0.400	0.203	0.404	1.080	0.672	101.5	101.0
Kaliks[6]aren/PPy/KGE	0.200	0.400	0.197	0.402	0.317	0.695	98.5	100.5
Kaliks[8]aren/PPy/KGE	0.200	0.400	0.196	0.402	0.782	1.129	98.0	100.5

Çizelge 4.8. Farmasötik numunesinde tofasitinib tayini ve geri kazanım sonuçları

Numune içeriği (Xeljanz)	5*							
Elektrotlar	Eklenen Tofasitinib (ppm)		Tayin edilen Tofasitinib (ppm)		R.S.D. % (n=3)		Geri kazanım (%)	
Kaliks[4]aren/PPy/KGE	0.200	0.400	0.199	0.405	1.298	0.663	99.9	101.25
Kaliks[6]aren/PPy/KGE	0.200	0.400	0.198	0.401	0.756	0.597	99.35	100.25
Kaliks[8]aren/PPy/KGE	0.200	0.400	0.197	0.406	0.698	0.872	98.5	101.5

* mg/tablet

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, tofasitinib sitrat etken maddesinin voltametrik tayini için kaliks[n]aren ile modifiye edilmiş kaliks[4]aren/PPY/KGE, kaliks[6]aren/PPY/KGE ve kaliks[8]aren/PPY/KGE elektrotların CV yöntemi ile hazırlanması ve tofasitinib etken maddesinin elektrokimyasal davranışlarının DPV yöntemiyle incelenmesi amaçlanmıştır. Yapılan literatür taramalarında kaliks[n]aren ile modifiye edilmiş KGE ile yapılan voltametrik çalışmalara rastlanmamıştır.

Yapılan çalışmada üçlü elektrot sistem kullanılmıştır. Çalışma elektrotu olarak kaliks[n]aren ile modifiye edilmiş KGE, karşıt elektrot olarak Pt tel elektrot ve referans elektrot olarak susuz Ag/AgCl elektrot kullanılmıştır. Çalışma elektrotlarının hazırlanması için gerekli olan optimum koşullar belirlenmiştir. (-0.6) V – (+1.2) V potansiyel aralığında, 100 mV/s tarama hızında, 5 döngüde CV yöntemi ile elektrot hazırlama parametrelerinin optimum şartları belirlenerek kaliks[4]aren/PPY/KGE, kaliks[6]aren/PPY/KGE ve kaliks[8]aren/PPY/KGE çalışma elektrotları hazırlanmıştır.

Hazırlanan çalışma elektrotlarının yüzey karakterizasyonunun belirlenmesi için SEM analizi yapılmıştır. Elektrotların SEM görüntüleri Şekil 4.1, Şekil 4.2 ve Şekil 4.3'te verilmiştir. SEM analizlerinin yorumlanması sonucunda çalışma elektrotlarının yüzey yapılarının farklı olduğu görülmüştür. Kaliks[n]aren ile modifiye edilmiş KGE elektrotların amaç doğrultusunda modifikasyon işleminin uygun bir şekilde gerçekleştirildiği görülmüştür.

Optimal koşullarda hazırlanan PPy/KGE ve kaliks[n]aren modifiyeli KGE elektrotların DPV voltamogramları alınarak maksimum pik akımı ile tofasitinib derişimi arasındaki ilişki grafiğe geçirilmiş olup Şekil 4.34 - Şekil 4.37'de verilmiştir. Çalışma elektrotlarının kalibrasyon doğrularına ait değerler, tayin limiti (LOD) ve kantitatif tayin limiti (LOQ) sonuçları Çizelge 4.5'te verilmiştir. Sonuçlardan anlaşılacağı gibi kaliks[n]aren ile modifiye edilen çalışma elektrotlarının doğrusal çalışma aralığının PPy/KGE elektrotun çalışma aralığından daha geniş olduğu, kaliks[4]aren/PPy/KGE elektrot hariç LOD ve LOQ değerlerinin daha düşük olduğu görülmüştür. LOD ve LOQ değerlerinin daha düşük olması yapılacak ilaç etken madde

analizlerinde daha düşük derişimlerde analize imkan sağlayacağı için avantajlı bir durum olarak görölmektedir.

Bu çalışmada girişim yapabilecek türlerin tespiti için girişim yapma ihtimali olan bileşikler (askorbik asit, kafein ve glikoz) incelenmiştir. Yapılan girişim analizlerinin sonuçları Çizelge 4.6'da verilmiştir. Elde edilen veriler incelendiğinde çalışma elektrotlarının girişim yapabilecek bileşiklerin varlığında bile tofasitinib ilaç etken maddesinin tayininde yüksek hassasiyet ve seçicilik gösterdiği tarafımızca tespit edilmiştir.

Bu çalışmanın sonunda sağlıklı bir bireyden alınan idrar numunesinde ve farmasötik numunede tofasitinib etken maddesinin analizi yapılmıştır. İdrar numunesinde yapmış olduğumuz analizler sonucunda çalışma elektrotlarının geri kazanım değerleri %98.0 - 101.5 aralığında hesaplanmıştır. Farmasötik numunelerle ile yapılan analizlerde ise geri kazanım değerleri %98.5 - 101.5 aralığında hesaplanmıştır. Her iki numunede elde edilen sonuçlar incelendiğinde bütün elektrotlar için elde edilen geri kazanım değerlerinin kabul edilir aralıkta olduğunu göstermiştir. Sonuçlar, hazırlanan kaliks[n]aren modifiyeli KGE elektrotların ve yöntemin gerçek numunelerde doğruluğunun ve kesinliğinin yüksek olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

- Arora, V., Chawla, H.M., & Singh, S.P. (2007). Calixarenes as sensor materials for recognition and separation of metal ions. *Arkivoc*, 2, 172-200.
- Aslanoğlu, M. (1997). *The Application of Electroanalytical Methods to The Measurement of Metal Complex-Nucleic Acid Interactions*. (Ph.D. Dissertation, Newcastle University Departmen of Chemistry)
- Asri, H. (2019). *Nikel(II) İyonu Tayini İçin Furfurilamin Bağlı Ketim-Okim Modifiye Elektrot Geliştirilmesi*. (Yüksek Lisans Tezi, Isparta Uygulamalı Bilimler Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü)
- Aşık, İ. (2020). *Altın Nanoparçacık-Grafen Nanoşerit Modifiye Camı Karbon Elektrotun Hazırlanması, Karakterizasyonu, Parasetamol ve Sudan I İçin Elektroanalitik Uygulamaları*. (Doktora Tezi, Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü)
- Aşır, M. (2009). *Bazı Kaliksaren Türevlerinin Atık Madeni Yağların Geri Kazanımında Kullanımı*. (Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü)
- Bayğu, Y. (2013). *Kaliks[4]aren Grubu Taşıyan Yeni Tetrapirrolük Yapıların Sentezi ve Karakterizasyonu*. (Yüksek Lisans Tezi, Pamukkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü)
- Bayrakçı, M., & Yılmaz, B. (2019). Biyoaktif giemsa boyama ajanı ile suda çözünen sulfonato kaliksaren moleküllerinin etkileşiminin spektrofotometrik olarak incelenmesi. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 9(2), 985-992. <https://doi.org/10.21597/jist.439066>
- Bayrakçı, M., & Yılmaz, B. (2019). DNA ile bağlanabilen suda çözünür sulfonato Kaliks[8]Aren sentezi ve antimikrobiyal aktivitesi. *Omer Halisdemir University Journal of Engineering Sciences*, 8(1), 615-620. <https://doi.org/10.28948/ngumuh.517209>
- Compton, R.G., Laborda, E., & Ward, K.R. (2013). *Understanding Voltammetry: Simulation of Electrode Processes*. London. Imperial College Press.
- Craiglow, B.G., & King, B.(2015). Tofacitinib Citrate for the Treatment of Vitiligo A Pathogenesis-Directed Therapy. *JAMA Dermatol*, 151(10), 1110-1112, <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.1520>
- Çançın, S.B. (2021). *Kuartz Kristal Mikrobals (Qcm) Sensör Sisteminde Klorlu Uçucu Organik Bileşik (Kuob) Türleri İçin Algılayıcı Olabilecek Kaliks[4]Aren Türevlerinin Araştırılması*. (Yüksek Lisans Tezi, Konya Teknik Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü)
- Das, P., Barbora, L., Das, M., & Goswami, P. (2014). Highly sensitive and stable laccase based amperometric biosensor developed on nano-composite matrix

for detecting pyrocatechol in environmental samples. *Sensors Actuators B-Chemical*, 192, 737-744. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2013.11.021>

Demir, A., Küçükkolbaşı, S., & Sayın, S. (2017). Kaliks[4]aren nanopartikül bazlı modifiye katı elektrot yüzeyleri kullanılarak Cd(II) nin voltametrik tayini. *Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Fen Dergisi Nisan*, 43(1), 15-25.

Demirhan, S. (2022). *Nanotel Yapılı Elektrotlar ile Kloksasilin ve Nafsilinin Voltametrik Tayini*. (Yüksek Lisans Tezi, Isparta Uygulamalı Bilimler Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü)

Eskezia, M. (2017). *Electrochemical Determination of Paracetamol Using Activated Glassy Carbon Electrode*. (M.Sc. Thesis, University of Gondar College of Natural and Computational Science Department of Chemistry)

Eun Kim, J., Young Park, M., & Hee Kim, S. (2020). Simple determination and quantification of tofacitinib, a JAK inhibitor, in rat plasma, urine and tissue homogenates by HPLC and its application to a pharmacokinetic study. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 50, 603–612. <https://doi.org/10.1007/s40005-020-11490-z>

Gutsche, C.D. (2008). *Calixarenes: An introduction*. RSC Publishing.

Güler Akyüz, B., Perçin Özkorucuklu, S., & Kır, E. (2021). Modifiye Grafit Elektrotlar kullanılarak Bazı Tetrasiklinlerin Elektrokimyasal Davranışlarının İncelenmesi. *Süleyman Demirel University Journal of Natural and Applied Sciences*, 25(3), 513-518. <https://doi.org/10.19113/sdufenbed.852801>

Güler Akyüz, B., Perçin Özkorucuklu, S., Kır, E., & Yıldırım Baştemur, G. (2020). Determination of ciprofloxacin in pharmaceutical dosage, human serum and urine, using molecularly imprinted polymer modified electrode by voltammetry. *European Journal of Science and Technology*, 20, 859-865. <https://doi.org/10.31590/ejosat.796654>

Gündüz, Ö., & Elçin, G.,(2018). *Dermatolojideki Yeni İlaçlar: Küçük moleküller Tofasitinib ve Ruksolitinib*. Kozmetoloji ve Dermatoloji Akademisi Derneği, Derleme.

Işıkdag, M.A. (2018). *Akrilamid'in Analitik Yöntemler Kullanılarak Analizi ve Gıdalardaki Tayini*. (Doktora Tezi, Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Üniversitesi)

Kablan, S. (2015). *Sefuroksim Aksetil' İn Voltametrik Davranışlarının İncelenmesi ve Elektroanalitik Yöntemlerle Farmasötik Preparatlardan Analizi*. (Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü)

Karabudak, F. (2013). *Voltametrik Yöntemler ve Uygulamaları*. (Bitirme Tezi, Erciyes Üniversitesi Analitik Kimya Anabilim Dalı)

- Karaman, Y. (2003). *8-Hidroksi-7-(4-Sülfo-1-Naftilazo)-5-Kinolinsülfonik Asit ve Bazı Geçiş Metalleri Komplekslerinin Elektrokimyasal Davranışlarının İncelenmesi*. (Yüksek Lisans Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü)
- Kırdı, İ. (2012). *Farklı Metotlar Kullanarak Kaliks[4]Aren ile Membran Hazırlanması Ve Cr(VI)'nın Atık Sulardan Uzaklaştırılması*. (Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü)
- Kocaağa, İ. (2018). *Çeşitli Fonksiyonel Gruplara Sahip Kaliksarenlerin Biyolojik Aktivite Özelliklerinin İncelenmesi*. (Yüksek Lisans Tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü)
- Kocer, M.B, Erdoğan, Z.O., Oguz, M., Kucukkolbası, S., & Yilmaz, M. (2019). A Calix[4]arene-tren modified electrode for determination of lead ions in aqueous solution. *Organic Communications*, 12(3), 160-168. <https://doi.org/10.25135/acg.oc.65.19.07.133>
- Koç, Y. (2013). *Metal Sensörler İçin Potansiyel İyonofor Olan Yeni Schiff Bazı Azokaliks[4]Arenlerin Sentezi ve Bazı Özelliklerinin İncelenmesi*. (Yüksek Lisans Tezi, Pamukkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü)
- Lubert, K.H., & Kalcher, K. (2010). History of electroanalytical methods. *Electroanalysis*, 22(17-18), 1937-1946. <https://doi.org/10.1002/elan.201000087>
- Özbek, Z. (2007). *Kalikseren Maddelerinin İnce Film ve Elektrik Özellikleri*. (Yüksek Lisans Tezi, Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü)
- Özcan, L. (2008). *Polipirrol İletken Polimerinin Biyosensör Olarak Kullanımı*. (Doktora Tezi, Anadolu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü)
- Özcan, L. (2019). Nanofiber yapıları aşırı yükseltgenmiş polipirrol modifiye kalem ucu elektrotların elektrokimyasal epinefrin tayininde kullanımı. *European Journal of Science and Technology*, 16, 355-362. <https://doi.org/10.31590/ejosat.535650>
- Özçelik, E., Temel, F., & Tabakcı, M. (2019). Kaliksaren türevi immobilize edilmiş merrifield reçinesi ile kaplı qcm sensöründe sulu ortamda p-nitrofenol algılanması. *Konya Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 7(3), 595-603. <https://doi.org/10.36306/konjes.613876>
- Özçelikay, G. (2016). *Antiviral İlaç Etken Maddesi Tenofovir'in Elektrokimyasal Davranışı İçin Nanosensör Tasarımı*. (Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü)
- Özkan, Ş.Ç. (2018). *Bazı Heterosiklik Gruplar İçeren Kaliksarenlerin Sentezi ve Biyolojik Özelliklerinin İncelenmesi*. (Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü)

- Perçin, S. (2008). *Bazı Sülfonamidlerin Elektrokimyasal ve Kromatografik Davranışlarının İncelenmesi*. (Doktora Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü)
- Prathyusha Naik C.N., & Chandra Sekhar, K.B. (2018). A novel stability indicating chromatographic method development and validation for the quantification of tofacitinib in pure and its dosage form. *IOSR Journal of Applied Chemistry*, 11(2), 33-37. <https://doi.org/10.9790/5736-1102033337>
- Saygılı, A., & Ebaş, O. (2019). Janus kinase inhibitors and fields of usage. *Demiroğlu Bilim Üniversitesi Florence Nighthingel Transplantasyon Dergisi*, 4(1-2), 11-15. <https://doi.org/10.5606/dsufnjt.2019.002>
- Skoog, D.A., West, D.M., Holler, F.J., & Crouch S.R. (2007). *Fundamentals of Analytical Chemistry*. Sounders College Publishing.
- Soysal, M., & Karagözler, A.E. (2018). Moleküler baskılı polimerler ile modifiye edilmiş karbon pasta elektrotlarla thiuramin voltametrik tayini. *European Journal of Science and Technology*, 14, 323-333. <https://doi.org/10.31590/ejosat.476017>
- Temel, F. (2018). *Kaliksaren Türevli Qcm Biyosensörlerin Hazırlanması ve Aminoasitler İçin Algılama Özelliklerinin İncelenmesi*. (Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü)
- Tran, V., Shammas, R.M., Sauk, J.S., & Padua, D. (2019). Evaluating tofacitinib citrate in the treatment of moderate-to-severe active ulcerative colitis: design, development and positioning of therapy. *Clinical and Experimental Gastroenterology*, 12, 179–191.
- Usta, B. (2011). *Polipirol Temelli Sensör ve Potansiyometrik Dedektör Tasarımı ve Uygulamaları*. (Doktora Tezi, Anadolu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü)
- Wu, X., Liu, H., Liu, H., Zhang, S., & Haddad, P.R. (2003). Preparation and characterization of p-tert-butylcalix [8] arene bonded capillaries for open-tubular capillary electrochromatography. *Analytica Chimica Acta*, 478(2), 191-197. [https://doi.org/10.1016/S0003-2670\(02\)01519-2](https://doi.org/10.1016/S0003-2670(02)01519-2)
- Wu, X., Zeng, X., Wang, L., Hang, T., & Song, M., (2017). Identification of related substances in tofacitinib citrate by LC-MS techniques for synthetic process optimization. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 143, 17–25. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.05.012>
- Yaman, Y.T., & Abacı, S. (2022). Moleküler baskılanmış/altın nanoparçacık-peptit nanotüp ile fonksiyonelleştirilmiş tek kullanımlık biyoçip ile ıl-6 tayini. *Düzce Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 10(2022), 1263-1286. <https://doi.org/10.29130/dubited.1003867>

Yamato, T., Kumamaru, K., & Tsuzuki, H. (2001). The metal template effect on O-alkylation of tetrahydroxy [3.1. 3.1] metacyclophane with 4-(chloromethyl) pyridine to afford tetrakis-[(4-pyridylmethyl) oxy][3.1. 3.1] metacyclophanes and their conformational studies. *Canadian Journal of Chemistry*, 79(10), 1422-1430. <https://doi.org/10.1139/v01-115>

Yılmaz, E. (2017). *Polianilin-Poliakrilonitril Hibrit Nanolişlerin DNA Biyosensör Performansına Etkisinin Elektrokimyasal Olarak İncelenmesi*. (Yüksek Lisans Tezi, Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü)

Yılmaz, S. (2016). *Elektroanalitik Kimya*. Ankara, Gazi Kitabevi.

Yılmazgüç, B. (2008). *Telmisartan'ın Elektrokimyasal Davranışların İncelenmesi ve Voltametrik Yöntemle Tayini*. (Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü)



ÖZGEÇMİŞ



