

**T.C.
NEVŞEHİR HACI BEKTAŞ VELİ ÜNİVERSİTESİ FEN
BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**FARMASÖTİK VE BİYOLOJİK ÖRNEKLERDE
ANTİPSİKOTİK İLAÇ HALOPERİDOLÜN TAYİNİ İÇİN
SONOKİMYASAL YAKLAŞIMLA YENİ BİR
ELEKTROKİMYASAL SENSÖRÜN TASARLANMASI**

**Tezi Hazırlayan
Ayşe UÇAR**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Hilal İNCEBAY**

**Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Ocak 2023
NEVŞEHİR**

**T.C.
NEVŞEHİR HACI BEKTAŞ VELİ ÜNİVERSİTESİ FEN
BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**FARMASÖTİK VE BİYOLOJİK ÖRNEKLERDE
ANTİPSİKOTİK İLAÇ HALOPERİDOLÜN TAYİNİ İÇİN
SONOKİMYASAL YAKLAŞIMLA YENİ BİR
ELEKTROKİMYASAL SENSÖRÜN TASARLANMASI**

**Tezi Hazırlayan
Ayşe UÇAR**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Hilal İNCEBAY**

**Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Ocak 2023
NEVŞEHİR**

Doç. Dr. Hilal İNCEBAY danışmanlığında Ayşe UÇAR tarafından hazırlanan “**Farmasötik Ve Biyolojik Örneklerde Antipsikotik İlaç Haloperidolün Tayini İçin Sonokimyasal Yaklaşımla Yeni Bir Elektrokimyasal Sensörün Tasarlanması**” başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalında **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

.../.../20..

JÜRİ

Başkan : Prof. Dr. Zeliha LEBLEBİCİ

Üye : Doç. Dr. Hilal İNCEBAY

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Tuğçe GÖVER

ONAY:

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun.....tarih ve..... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

.../.../20..

Doç. Dr. Cemal ÇARBOĞA

Enstitü Müdürü

TEZ BİLDİRİM SAYFASI

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada yer alan bütün bilgilerin bilimsel ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu ve bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Ayşe UÇAR



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans öğrenim ve tez yazma sürecim boyunca tezimi yöneten, her konuda bana yardımcı olan, anlayış ilgi ve desteklerini esirgemeyen, karşılaştığım tüm sorun ve aksiliklere rağmen sorunlarımın üstesinden gelen çok saygı değer danışanım Sayın Doç. Dr. Hilal İNCEBAY'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Deneysel çalışmalar süresince sonokimyasal sentez aşamasında desteğini esirgemeyen Batman Üniversitesi Merkezi Laboratuvar Uygulama ve Araştırma Merkezinden Öğr. Gör. Dr. Melek GÜNER'e teşekkür ederim.

Tez yazım aşamasında TEZ21F3 nolu, bu tezi destekleyen Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi'ne teşekkür ederim.

Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi Kimya Ana Bilim Dalı'nın deney aşamaları boyunca sağladığı laboratuvar olanaklarına teşekkür ederim.

Bu süreçte yanımda olan manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen canım arkadaşlarım Hasan AÇIKGÖZ, Kemal ALKAN, Hatice YILMAZ ve Buket KAYA'ya teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, her koşulda desteklerini ve sevgisini benden esirgemeyen, çok sevdiğim Canım Annem Zübeyde UÇAR, Babam İsmail UÇAR, kardeşlerim Furkan ve Buğlem UÇAR'a, canım babaannem Ayşe UÇAR'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

3 Ağustos 2022 tarihinde aramızdan ayrılan, bir dediğimizi iki etmeyen, üzülmemize asla kıyamayan, yeterki biz iyi olalım diye hep çabalayan, her yaştan insanla anlaşabilen, hayatımda hep iyi yerlere geldiğimi görmek isteyen, yokluğuna asla alışamayacağımız yüce gönüllü canım dedem Duran UÇAR'a tüm kalbimle bu yaşıma kadar bana sunduğu tüm güzellikler için teşekkür ederim.

En çokta bugüne kadar doğru veya yanlışlarla beni ben yapan, bana olan inancını kaybetmeyen, kimse olmasa bile herşeyim olan sevgili kendime teşekkürü borç bilirim.

Ayşe UÇAR

FARMASÖTİK VE BİYOLOJİK ÖRNEKLERDE ANTİPSİKOTİK İLAÇ HALOPERİDOLÜN TAYİNİ İÇİN SONOKİMYASAL YAKLAŞIMLA YENİ BİR ELEKTROKİMYASAL SENSÖRÜN TASARLANMASI

(Yüksek Lisans Tezi)

AYŞE UÇAR

NEVŞEHİR HACI BEKTAŞ VELİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Ocak 2023

ÖZET

Haloperidol (Hlp), şizofreni ve akut psikotik durumların tedavilerinde kullanılan en yaygın antipsikotik ilaçlardan biridir. Hlp tespiti için hibrit materyallerin kullanıldığı elektrokimyasal sensörlere dayanan minyatür sensörler sürekli izleme sağlayamazlar ve çeşitli pratik sınırlamalar getirirler. Biyolojik numunelerde kanıtlanan yüksek seçicilik ve hassasiyetin yanı sıra, düşük tespit limiti hala zordur. Bu çalışmada, Hlp'ün elektrokimyasal tayini için uygun bir sonokimyasal yolla bentonit (BNT) üzerine holmiyum (III) oksit nanopartiküllerin ($\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs}$) dekore edilmesiyle bir nanokompozit ($\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT}$) sentezlendi. $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT}$ nanokompozitin oluşumu ve özellikleri doğrulandıktan sonra camsı karbon elektrot bu nanokompozit ile modifiye edildi. Yalın ve diğer modifiye elektrotlar ile kıyaslandığında $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT}$ modifiye elektrot, pH 8,0 fosfat tampon çözeltisinde (PBS) Hlp tespitine yönelik üstün bir elektrokimyasal performans sergiledi. Önerilen elektrokimyasal sensör ($\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT/GCE}$), kare dalga voltametri ölçümleri ile geniş bir lineer aralık ($0,01\mu\text{M}$ – $24\mu\text{M}$), düşük algılama sınırı ($2,4\text{ nM}$) ve yüksek hassasiyet ($0,01\mu\text{M}$ – $24,0\mu\text{M}$) sergiledi. Ayrıca önerilen yenilikçi elektrokimyasal sensör, tekrarlanabilirlik, seçicilik, stabilite açısından klinik gereksinimi karşıladı. Biyolojik numunelere bilinen miktarlarda Hlp eklenerek geri kazanım deneyleri de yapıldı. Standart ekleme yönteminin kullanıldığı geri kazanım oranları %96,56–102,26 aralığında hesaplandı. Sonuçlar, bu numunelerde Hlp'ü tayin etmek için yöntem fizibilitesini gösterdi ve sonokimyasal yolla $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT}$ nanokompozitinin en uygun sinerjik etkide başarı ile sentezlendiğini doğruladı.

Anahtar kelimeler: Bentonit, Elektrokimyasal Sensörler, Haloperidol, $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs}$

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hilal İNCEBAY

Sayfa Adeti: 94

**DESIGNING A NEW ELECTROCHEMICAL SENSOR WITH A SONOCHEMICAL
APPROACH FOR THE DETERMINATION OF THE ANTIPSYCHOTIC DRUG
HALOPERIDOL IN PHARMACEUTICAL AND BIOLOGICAL SAMPLES**

(MSc. Thesis)

AYŞE UÇAR

**NEVSEHİR HACI BEKTAS VELİ UNIVERSITY
INSTITUTE OF SCIENCE**

October 2023

ABSTRACT

Haloperidol (Hlp) is the most common antipsychotic drug used in the treatment of schizophrenia and acute psychotic conditions. Miniature sensors based on electrochemical sensors using hybrid materials for Hlp detection cannot provide continuous monitoring and cause several practical limitations. The high selectivity and sensitivity proven in biological samples as well as the low detection limit are still challenging. In this study, a nanocomposite ($\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT}$) was synthesized by decorating holmium (III) oxide nanoparticles ($\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs}$) on bentonite (BNT) through a feasible sonochemical route for the electrochemical detection of Hlp. After the formation and properties of the $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT}$ nanocomposite were confirmed, the glassy carbon electrode (GCE) was modified with this nanocomposite. Compared to bare and other modified electrodes, the $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT}$ modified electrode exhibited a superior electrochemical performance for Hlp detection in pH 8,0 phosphate buffer solution (PBS). The proposed electrochemical sensor ($\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT/GCE}$) exhibited a wide linear range ($0.01\mu\text{M}$ – $24\mu\text{M}$), low detection limit (2.4 nM), and high sensitivity ($0.01\mu\text{M}$ – $24.0\mu\text{M}$) by square wave voltammetry measurements. In addition to that, the proposed innovative electrochemical sensor met the clinical requirement in terms of reproducibility, selectivity, stability. Recovery experiments were also performed by adding known amounts of Hlp to biological samples. Recovery rates using the standard addition method were calculated in the range of %96.56–102.26. Results demonstrated the feasibility of the method to measure Hlp in biological samples and confirmed that $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT}$ nanocomposite was successfully synthesized at the optimal synergistic effect through sonochemical approach.

Keywords: *Bentonite, Electrochemical Sensors, Haloperidol, $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs}$*

Thesis Supervisor: Assoc. Dr. Hilal İNCEBAY

Page Number: 94

İÇİNDEKİLER

TEZ BİLDİRİM SAYFASI.....	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xii
TABLolar LİSTESİ	xiv
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	xv
BÖLÜM 1	1
GİRİŞ	1
BÖLÜM 2	4
GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Antipsikotik İlaçlar.....	4
2.2 Haloperidol.....	6
2.3 Sensörler.....	7
2.3.1 Elektrokimyasal Sensörler.....	7
2.3.2 Modifikasyon ve Modifiye Elektrotlar	8
2.3.3 Metal/Metaloksit Nanopartiküller	9
2.3.4 Bentonit (BNT)	9
2.3.5 Sonokimyasal Yöntemler	10
2.4. Voltametri.....	10
BÖLÜM 3	13
LİTERATÜR TARAMASI.....	13
BÖLÜM 4	21
MATERYAL VE METOD	21

4.1 Kimyasal Maddeler	21
4.2 Kullanılan Cihazlar	22
4.3 Çözeltilerin Hazırlanması.....	24
4.3.1 Ferrisiyanür Çözeltisinin Hazırlanması:.....	24
4.3.2 Ferrosen Çözeltisinin Hazırlanması:	24
4.3.3 Ferrisiyanür-Ferrosiyanür Çözeltisi:	24
4.3.4 Fosfat Tampon Çözeltisi (PBS):	24
4.3.5 Britton Rabinson (BR) Tamponu:	24
4.3.6 Tetrabutylamonyum Tetrafloroborat (TBATFB) Çözeltisi:	24
4.3.7 Haloperidol Çözeltisinin Hazırlanması:	24
4.4 Ürün ve Kan Serum Numunelerinin Hazırlanması	24
4.4.1 Ürün Örneği:	24
4.4.2 Kan serumu Örneği:	24
4.4.3 Haloperidol Tabletlerin Hazırlanması:	24
4.5 Holmiyum Katkılı Bentonit Nanokompozitinin Hazırlanması	25
4.6 Çalışma Elektrodunun Temizlenmesi	25
4.6.1 Ho ₂ O ₃ NPs/BNT/GCE Yüzeyinin Hazırlanması.....	27
4.7 Ho ₂ O ₃ NPs/BNT Nanokompozitin Optimizasyonu	28
4.8 Ho ₂ O ₃ NPs/BNT/GCE Sensörünün Elektrokimyasal Davranışlarının İncelenmesi	28
4.8.1 pH Etkisinin İncelenmesi	28
4.8.2 Tarama Hızı Etkisinin İncelenmesi	29
4.8.3 Ho ₂ O ₃ NPs/BNT/GCE Elektrokimyasal Sensörünün Yeniden Üretilebilirliği, Kararlılığı ve Tekrarlanabilirliği.....	29
4.8.3.1 Yeniden Üretilebilirlik:	29
4.8.3.2 Kararlılık:	29
4.8.3.3 Tekrarlanabilirlik:.....	29

4.8.3.4 Girişim Etkisi:	29
4.9 Ho ₂ O ₃ NP's/BNT/GCE Elektrokimyasal Sensörü İle Gerçek Numunelerde Hedef Analit Haloperidolün Tayini	29
BÖLÜM 5	31
SONUÇ VE TARTIŞMA.....	31
5.1 BNT, Ho ₂ O ₃ NP's ve Ho ₂ O ₃ NP's/BNT'nin Karakterizasyonları.....	31
5.1.1 FTIR Spektrumları	31
5.1.2 SEM Morfolojileri.....	33
5.1.3 Dönüşümlü Voltamogramlar.....	37
5.2 Farklı Modifiye Edicilerin CVAnalizleri	39
5.3 pH Etkisi.....	43
5.4 Tarama Hızının Etkisi	46
5.5 Hlp'ün Elektrokimyasal Mekanizması.....	47
5.6 Analitik Performanslar	48
5.7 Üretilen Sensörün Tekrar Üretilebilirliği, Tekrarlanabilirliği, Kararlılığı ve Seçiciliği	50
5.8 Analitik Uygulamalar.....	53
BÖLÜM 6	56
SONUÇ VE ÖNERİLER	56
KAYNAKÇA	59
ÖZGEÇMİŞ	79

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4.1. 1,0 mM ferrisiyanür çözeltisinde Ag/AgCl(doy) referans elektroda karşı yalın GCE'un dönüşümlü voltamogramları	26
Şekil 4.2. 1,0 mM ferrosen çözeltisinde Ag/AgNO ₃ referans elektroda karşı dönüşümlü voltamogramları	26
Şekil 4.3. Ho ₂ O ₃ NPs/BNT/GCE yüzeyinin hazırlanmasının şematik gösterimi	28
Şekil 5.1. Bentonit'e ait FTIR spektrumları.....	32
Şekil 5.2. Ho ₂ O ₃ NPs'e ait FTIR spektrumları	32
Şekil 5.3. Ho ₂ O ₃ NPs/BNT yüzeyine ait FTIR spektrumları	33
Şekil 5.4. Ho ₂ O ₃ NPs/BNT nanokompozitlerinin morfolojilerinin SEM görüntüleri A) Bentonit B) Ho ₂ O ₃ NPs C-F) farklı katkılama oranlarına sahip Ho ₂ O ₃ NPs/BNT nanokompozitlerinin SEM görüntüleri.....	34
Şekil 5.5. %5,0 oranında katkılanan Ho ₂ O ₃ NPs/BNT nanokompozitin multi elementel dijital haritalama görüntüleri A) Ho ₂ O ₃ NPs/BNT kompoziti B) Ho ₂ O ₃ NPs/BNT nanokompozitin yapısındaki tüm elementlerin dağılımları C) Ho, D) Ca, E) Si, F) Al, G) Mg, H) Na, I) O elementlerinin haritalanması	36
Şekil 5.6. Ho ₂ O ₃ NPs/BNT nanokompozitinin SEM-EDX spektrumları	37
Şekil 5.7. 5 mM ferri/ferrosiyanür çözeltisinde yalın GCE, BNT/GCE, Ho ₂ O ₃ NPs/GCE ve Ho ₂ O ₃ NPs/BNT/GCE yüzeylerin CV voltamogramları.....	38
Şekil 5.8. Hlp yokluğunda pH 8,0 0,1M PBS'de yalın GCE, BNT/GCE, Ho ₂ O ₃ NPs/GCE ve Ho ₂ O ₃ NPs/BNT/GCE'ların voltamogramları	40
Şekil 5.9. pH 8,0 0,1 M PBS'de 5,0 µM Hlp varlığında Yalın GCE, BNT/GCE, Ho ₂ O ₃ NPs/GCE ve Ho ₂ O ₃ NPs/BNT/GCE yüzeylerine ait voltamogramların karşılaştırılması	41
Şekil 5.10. 100 mVs ⁻¹ tarama hızında 10 µM Hlp içeren pH 8,0 PBS'de farklı doplama oranlarına ((a) %1,0, (b) %3,0, (c) %5,0 (d) %7,0) sahip nanokompozitlerle modifiye edilen yüzeylerin CV voltamogramları.....	42
Şekil 5.11. Farklı miktarlarda ((a) 2,5, (b)5,0, (c)7,5 µL) Ho ₂ O ₃ NPs/BNT ile modifiye edilen GCE yüzeylerinin 5,0 µM Hlp içeren pH 8,0 PBS'deki voltamogramları	43

Şekil 5.12. 5,0 μM Hlp varlığında çeşitli pH değerlerine sahip 0,1 M PBS'deki $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT/GCE}$ 'un dönüşümlü voltamogramları (Tarama hızı: 100 mVs^{-1})	44
Şekil 5.13. pH'a karşı Ipa'nın grafiği	45
Şekil 5.14. pH'a karşı Epa ve Epc'nin grafiği	45
Şekil 5.15. 5,0 μM Hlp varlığında $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT/GCE}$ ait farklı tarama hızlarındaki (10 mVs^{-1} ; 20 mVs^{-1} ; 30 mVs^{-1} ; 40 mVs^{-1} ; 50 mVs^{-1} ; 60 mVs^{-1} ; 70 mVs^{-1} ; 80 mVs^{-1} ; 90 mVs^{-1} ; 100 mVs^{-1} ; 110 mVs^{-1} ; 120 mVs^{-1} ; 130 mVs^{-1} ; 140 mVs^{-1} ; 150 mVs^{-1} .) 10–150 mVs^{-1} tarama hızı voltamogramlar (pH 8,0 PBS)	46
Şekil 5.16. Tarama hızına karşı Ipa ve Ipc'nin grafiği.....	47
Şekil 5.17. Tarama hızlarının logaritmasına karşı pik potansiyellerinin grafiği.....	47
Şekil 5.18. Hlp'ün $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT/GCE}$ yüzeyindeki olası reaksiyonu	48
Şekil 5.19. Optimum koşullarda farklı konsantrasyonlarda Hlp (a) 0,0 μM ; b) 0,01 μM ; c) 0,5 μM ; d) 1,0 μM ; e) 3,0 μM ; f) 6,0 μM ; g) 9,0 μM ; h) 12,0 μM ; i) 15,0 μM ; k) 18,0 μM ; l) 21,0 μM ; m) 24,0 μM) içeren pH 8,0 PBS'deki $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT/GCE}$ yüzeye ait kare dalga voltamogramları. Frequency: 22 Hz. Step potential: 100 mV/s. Amplitude: 50 mV/s.	49
Şekil 5.20. 0,01-0,24 μM konsantrasyon aralığında Hlp konsantrasyonlarına karşı pik akımlarının grafiği	50
Şekil 5.21. pH 8,0 0,1 M PBS'de her biri Hlp'den 100 kat daha derişik olan interferans türlerinin optimum koşullarda Hlp'ün elektrokimyasal yanıtları üzerindeki tekli etkilerine ait voltamogramlar	52
Şekil 5.22. Optimum koşullarda $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT/GCE}$ sensörünün her biri 100 kat daha yüksek derişime sahip interferans türlerini içeren ve içermeyen 1,0 mM'lık Hlp çözeltilerindeki elektrokimyasal yanıtları	52
Şekil 5.23. $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT/GCE}$ sensörünün insan kan serumu örneğine artan derişimlerde Hlp eklenmesiyle elde edilen çözeltilerindeki kare dalga voltamogramları	53
Şekil 5.24. $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT/GCE}$ sensörünün tablet örneğine artan derişimlerde Hlp eklenmesiyle elde edilen çözeltilerindeki kare dalga voltamogramları	54

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 2.1. Sensör uygulamalarında kullanılan teknikler	7
Tablo 4.1. Kullanılan Kimyasalların Listesi.....	21
Tablo 4.2. Katkılama işleminde kullanılan bileşikler ve miktarları	25
Tablo 4.3. Yalın GCE yüzeyin 1,0 mM ferrisiyanür çözeltisinde +0,6/0,0 V potansiyel aralığında 100 mV/s tarama hızında CV tekniği ile alınan voltamogram verileri	27
Tablo 4.4. Yalın GCE yüzeyin 1,0 mM ferrosen çözeltisinde -0,2/+0,4 V potansiyel aralığında 100 mV/s tarama hızında CV tekniği ile alınan voltamogram verileri	27
Tablo 5.1. %5,0 oranında katkılanan Ho ₂ O ₃ NPs/BNT nanokompozitin yapısında bulunan Ho, Ca, Si, Mg, O, Al ve Na elementlerinin EDX verileri.....	37
Tablo 5.2. Literatüre sunulan diğer sensörler ile bu çalışmada tasarlanan Ho ₂ O ₃ NPs/BNT/GCE sensörün LOD/LOQ değerlerinin karşılaştırılması	50

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

Hlp	Haloperidol
Ho ₂ O ₃ NPs	Holmiyum(III)Oksit Nanoparikülleri
BNT	Bentonit
AP	Antipsikotik İlaç
CYP	Sitokrom P450
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
GCE	Camsı Karbon Elektrot
CV	Dönüşümlü Voltametri
DPV	Diferansiyel Puls Voltametrisi
SWV	Kare Dalga Voltametrisi
SV	Sıyırma Voltametrisi
SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu
HPLC	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
FT-IR	Fourier Dönüşümlü Kızıl Ötesi Spektroskopisi
MONPs	Metaloksit Nanopartikül
TBATBF	Tetrabutilamonyum-Tetrafloroborat
BR	Britton Rabinson

BÖLÜM 1

GİRİŞ

Önemli bir sakinleştirici olan Haloperidol (Hlp), nöroleptik olarak klinik tıpta şizofreni, mani, hiperkinezi, Gilles de la Tourette sendromu, Huntington koresi ve akut/kronik beyin sendromu gibi psikotik ve nörolojik bozuklukların tedavisinde kullanılmaktadır [1]. Haloperidolün oral alımı sonrasında plazmatik pik 2-6 saat sonra görülürken, peroral alımı sonrasında 60-90 dk arasında plazmatik pik seviyesine ulaşır. Plazma yarı ömrü ise 10-35 saattir [2]. Haloperidol etkili bir nöroleptik olmasına rağmen akut ekstrapiramidal, distoni, ilaca bağlı parkinsonizm, akatizi, geç diskinezi, nöroleptik malign sendromu, konvülsif nöbetler gibi çeşitli yan etkilere sahiptir[3-6]. Daha az görülen yan etkiler sedasyon, kabızlık, uyku hali, hipo-hipertansiyondur [7]. Haloperidolün oluşturduğu yan etkilerin tedavi aşamasında, bu ve benzeri antipsikotik ilaç üretim aşamalarında, klinik laboratuvar çalışmaları esnasında ilaçların güvenilirliği ve etiği bakımından yüksek hassasiyetli yöntemlerin belirlenmesi çok önemlidir [8]. Son yıllarda antipsikotik ilaçların belirlenmesine yönelik dünya çapında çok sayıda araştırma için, kan ve idrar gibi biyolojik örneklerde ticari formülasyon ürünlerinin miktarının nicellendirilmesinde, bozunma ürünlerinin saptanmasında ve kalıntıların miktarının belirlenmesinde kullanılabilecek çeşitli analitik prosedürler geliştirilmiştir [9-11]. Haloperidol metabolize edilebilir ve ilacın metabolizmasında yer alan enzimler arasında sitokrom P450 (CYP), karbonil redüktaz ve üridin difosfoglukoz glukuronosiltransferaz bulunur [12, 13]. Haloperidol ilacının intrinsik hepatik klirensinin en büyük oranı glukuronidasyondur. Haloperidol, sitokrom P450 aracılı oksidasyon ile indirgenmiş haloperidole indirgenir. Bu işlemlerden geçen haloperidol ve türevlerinin, hastalıkların tedavi edilmesinden sonra metabolitleri ile birlikte vücuttan atılması önemlidir [14-16]. Terapötik önemi göz önüne alındığında farmasötik preparatlarda, kan ve idrar örneklerinde haloperidol tayini için elektrokimyasal analiz, gaz kromatografisi, gaz kromatografisi-kütle spektrometrisi [17], ters fazlı yüksek performanslı sıvı kromatografisi [18], yüksek performanslı sıvı kromatografisi [19], yüksek performanslı sıvı kromatografisi kütle spektrometrisi [20, 21], kapiler elektroforez [22], UV/Vis spektrofotometrisi [23] gibi analitik teknikler mevcuttur [24]. Bununla birlikte, yalın elektrot elektrokimyasal olarak düşük reaksiyon aktivitesi gösterdiğinden, gerçek zamanlı izlemede kontaminasyon, düşük iletkenlik ve zayıf elektrokimyasal stabilite gibi bazı sınırlamalar ortaya çıkar [25-27]. Bu nedenle, modifikasyon işlemlerinin elektrokimyasal yanıt üretmek için iyi bir strateji olduğu belgelenmiştir [28]. Bu amaçla, elektrokatalitik aktiviteyi artırmak ve reaksiyon kinetiklerini

yüksek verimlilikle hızlandırmak için çeşitli modifiye ediciler geliştirmek çekici hale gelmiştir [29, 30].

Nadir toprak metal oksit nanopartiküller, elektrokimyasal sensörlerin üretim sürecinde yalın elektrotlar için yüzey modifikasyon malzemeleri olarak yaygın şekilde kullanılmaktadırlar [31]. Bu metal oksit nanopartikül (MONPs) sınıfı ayırt edici özelliklerinden dolayı büyük ilgi görmektedir. Bunlar arasında Holmiyum (III) oksit nanopartikül ($\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs}$), yüksek yüzey alanı, yüzey geçirgenliği, kimyasal ve termal kararlılık, benzersiz optik ve elektriksel özellikleri bakımından diğer muadillerinden daha iyi performanslar sergiler [32-34]. Bu nedenle çeşitli uygulama potansiyeline sahip $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs}$ mükemmel elektron hareketliliği nedeniyle modifiye edici bir materyal olarak elektrokimyasal sensörlerde kullanımına büyük ilgi vardır [35-37]. $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs}$ 'ler ayrıca çeşitli modifiye edici malzemelerin belirli kusurlarını ortadan kaldırmak veya en aza indirmek ve hedef analitin daha hassas bir şekilde belirlenebilmesi için geliştirilmiş elektrokatalitik aktivite elde etmek için nanokompozitlerin üretiminde de kullanılır. Nanokompozitler sentezlenirken uygulanan bir diğer metot sonokimyasal yaklaşımdır. Sonokimyasal işlemlere tabi tutulan nanokompozit yüzeyindeki gözeneklerin genişleyerek hacminin artması sağlanır [38]. Aynı zamanda sonokimyasal işlemler ile metallerin kompoziti oluşturan diğer yapıların içinde daha iyi dağılması ve reaksiyon süresinin kısalması sağlanır [39]. Nanokompozit üretiminde sonokimyasal yaklaşım, ekonomik, verimli ve basit olduğu için ilgi çekicidir [40]. Ayrıca, bir ortamdaki akustik kavitasyonun büyümesi, oluşumu, çökmesi ve şok dalgaları tarafından tetiklenen yüksek hidroliz hızı için sonokimyasal yaklaşım kullanılması yeni tür nanomalzemelerin hızlı sentezine yol açar [41, 42].

Bentonit kil kaplı elektrotların hazırlanmasında en çok kullanılan kil tipleri arasındadır [43]. Bentonit büyük yüzey alanı, mikrogözeneklilik, yüksek termik kararlılık, katyon değişim kapasitesi, yüksek oranda şişme, toksisite ve kimyasal reaktivite eksikliği, gibi özellikleriyle manyetik nanopartiküllerin fotokatalitik aktivitesini geliştirir, yığılmayı ve katalizör kaybını önler [44-46]. Bu özellikleriyle elektrokimyasal sensörlerin üretiminde kompozit malzemesi olarak kullanılırlar. Bentonit tabanlı sensörlerinin modifikasyonu organik ve inorganik bileşiklerin belirlenmesinde ilgi çeken yüksek kimyasal kararlılık, kontrol edilebilir yapısal özellikler, düşük maliyet ve yüksek adsorpsiyon gibi bazı avantajlar sunar [47, 48]. Ayrıca, son yıllarda, nanokompozit bazlı elektrokimyasal sensörler, güvenilirlikleri, hızlı tepkileri, düşük maliyetleri, toksik reaktiflerin düşük tüketimi, basitlikleri ve tekrarlanabilirlikleri nedeniyle büyük ilgi görmektedirler [49-53].

Bu çalışmada, sonokimyasal yaklaşımla $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs}$ 'in bentonit (BNT) kili ile muamele edilmesi sonucunda $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT}$ nanokompoziti sentezlenerek, elde edilen nanokompozit'in, Hlp için pozitif yönde sinerjik bir etki ortaya çıkarması hedeflendi. $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT}$ nanokompozitinin hem bentonit hem de holmiyum (III) oksit nanoparçacıklarının avantajlarını birleştirerek yenilikçi bir elektrokimyasal sensörün üretilmesi amaçlandı. $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT}$ nanokompoziti camı karbon elektrot (GCE) yüzeyini modifiye edici bir materyal olarak kullanılarak, Hlp'ün seçici ve iz tespiti için; yüksek tepki kararlılığı, geniş doğrusal aralık ve düşük algılama sınırı ile iyi bir elektrokatalitik performans sergilemesi beklenen bir nano sensör ($\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT/GCE}$) üretilmesi amaçlandı. Ayrıca, üretilmesi amaçlanan $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT/GCE}$ sensörün, gerçek hayattaki farmasötik ve biyolojik sıvı numunelerinde çalıştırılması ve önerilen stratejinin başarısını daha da desteklemek için başarıyla uygulanabilirliği hedeflendi.

BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER

Dünya sağlık örgütü (WHO)'ne göre ruhsal bozukluklar tüm dünya genelini ve her yaş grubunu etkileyen önemli bir hastalık yükünü oluştururlar [54]. İnsanları etkileyen en yaygın ruhsal bozukluklardan bazıları, yaygın anksiyete bozukluğu, kalıcı depresif bozukluk, obsesif-kompulsif bozukluk, majör depresif bozukluk, şizofreni, travma sonrası stres bozukluğu ve sosyal anksiyete bozukluğunu içeren bipolar bozukluktur [55]. Davranışları, ruh halini ve düşünmeyi etkileyen ruhsal bozuklukların hastalarda görülme oranı dünyada yaklaşık 792 milyon insan ile %7-10 oranındadır [56, 57]. Özellikle çocukluk ve ergenlik döneminde şizofreni (SZ), bi-polar bozukluk (BD), depresif bozukluk (DD) gibi erken belirtiler yetişkinlikte de ruhsal bozukluktan muzdarip olma olasılığını artırır [58]. Karşılanamayan bakım ihtiyaçları, yetersiz tedavi, bakım kalitesinin düşüklüğü ve ilaç maliyetlerinin yüksek olması dünya çapında bu hastalıkları taşıyan bireylere büyük bir yük oluşturur [59]. Dünya üzerinde yüksek bir oranda ruhsal bozukluklardan muzdarip hastalar olmasına karşın çocuk, ergen ve yetişkinlerde tedavilerin başarı oranı düşüktür [60]. Hastalığın hastada nüks etme süresi boyunca hastaların çoğu tedaviye yanıt vermez; tedaviye yanıt veren hastalarda ise (tekrar etme oranı %40'tır.) hastalığın tekrar etme ihtimali vardır [61]. Bu oranın düşüklüğünü artırmak için sürekli yeni tedavi yöntemleri ve yeni nesil ilaçlar geliştirilmiştir ve geliştirilmeye yönelik çalışmalar devam etmektedir [62]. Yetişkinlerde, paranoid psikoz, şizofreni veya bi-polar bozukluk gibi psikotik bozukluklarda psikotik semptomları tedavi etmek için antipsikotik ilaçlar (AP) kullanılır. Bununla birlikte, bazı yeni atipik antipsikotik ilaçlar, depresyon ve mani semptomlarını tedavi etmek için de kullanılmaktadır [63]. Antipsikotik ilaçlar kullanılan hastalarda hastalığın nüks etme süresi, hastaneye yatış ve tedavi süresi, ruh hali değişikliklerinin azalması, ilaca uyumun artması ve kolaj ilaç dozlama görülmüştür [64]. Antipsikotik ilaçların hastalara geleneksel yöntemler dışında nanopartiküllere dayalı sistemler yoluyla verilmesi ,katı lipid nano parçacıklar, nanoyapılı lipid taşıyıcılar, lipozomlar ve polimerik miseller, biyolojik, biyofiziksel ve biyomedikal engelleri aşarak onları hedeflenen bölgelerine ulaştırmada kolaylık sağlamıştır. Buda terapötik etki, ilaca bağlı toksisite, ters ilaç etkileri ve kan-beyin bariyerini geçmede zorluk vb. gibi çeşitli sınırlamaları büyük ölçüde azaltmıştır [65, 66].

2.1 Antipsikotik İlaçlar

Antipsikotik ilaçlar beyinde dopamin ve serotonin adı verilen maddelerin etkilerini değiştirerek görev yaparlar [67]. Antipsikotikler, psikotik semptomlarla kendini gösteren zihinsel sağlık problemlerini tedavi etmek için kullanılırlar [68]. Antipsikotik ilaçlar aynı zamanda

nöroleptikler olarak adlandırılan; psikozun belirtileri ve semptomlarını hafifletmek veya ortadan kaldırmak için kullanılan ilaçlardır. Antipsikotik ilaçlar birinci kuşak (tipik, klasik ve geleneksel olarak da tanımlanır) ve ikinci kuşak ajanlar (yeni, atipik olarak da adlandırılır) olarak sınıflandırılır. İkinci kuşak antipsikotikler, psikiyatrik belirtileri tedavi etmek için kullanılan sakinleştirici ilaçlar grubudur. Bazıları şizofreni, akut mani, bipolar bozukluk, psikotik ajitasyon ve diğer belirtiler için FDA onaylı endikasyonlar taşır [69, 70]. Antipsikotik ilaçlar tipik (ilk kuşak) ve atipik (yeni kuşak) antipsikotikler olmak üzere iki grupta sınıflandırılırlar [71]. Bunlardan ilki “Klasik (tipik) Antipsikotikler” olarak adlandırılırlar. Klorpromazinin keşfiyle birlikte klasik antipsikotik ilaçlar şizofreni başta olmak üzere ruhsal hastalıkların tedavisinde kullanılmaya başlamıştır. Klasik antipsikotik ilaçlar özellikle pozitif belirtilerin sağaltımında etkin olan dopamin reseptörlerini baskılayıcı olarak görev yaparlar. Haloperidol, klorpromazin, klorprotiksen, levomepromazin, mesoridazin, perisiyazin, promazin bu gruptandır [72]. Çalışma mekanizmaları hemen hemen aynı olan klasik antipsikotikler, sağaltımın başında d2 reseptörlerinin çalışmasını baskılayarak dopaminerjik aktiviteyi azaltırlar. Dopaminerjik enerjinin azalmasından bir süre sonra ventral tegmental bölge ve nigrostriatumdaki dopamin nöronlarının ateşlenmesi bloke olarak depolarizasyon inaktivasyonu ortaya çıkmaktadır [73]. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanırlar. Çoğunun atılım yarı ömrü 10-30 saat civarındadır. Yağ, akciğer, beyin gibi dokularda fazla miktarlarda depolanırlar. Hastanın yaşı metabolizma hızı ve cinsiyeti ilacın vücuttan atılım hızlarının önemli bir belirleyicisidir. Kas içi verilen antipsikotikler ağız yoluyla uygulama sonrası ortaya çıkan mide bağırsak kanalı ve karaciğerden ilk-geçiş metabolizmasından etkilenmedikleri için, etkileri daha çabuk başlar [74]. Antipsikotik ilaçlar yeni nesil olarak bilinen “Atipik Antipsikotikler” olmak üzere ikinci bir gruba daha ayrılırlar. Atipiklik kavramı, sülpirid ile başlamış ve klozapin ile gelişmiştir. Klozapin 1958’de keşfedilmesiyle birlikte yapılan ilaç yan etkisi araştırmalarından sonra agranülositozis riski nedeniyle 1990 yılında Amerikan FDA (food and drug administration) tarafından tedaviye direnç gösteren şizofreni hastalarının tedavisinde kontrol altında kullanılması önerilmiştir. Klozapin ve diğer antipsikotiklerin kullanılmaya başlanması ile birlikte bir yandan terapötik etkinlik artmış, diğer yandan şizofreni biyokimyasına ilişkin araştırmalarda da yeni boyutlar kazanılmıştır [75]. Atipik antipsikotikler reseptör bağlanması, yan etkileri ve yapı özellikleri bakımından heterojen bir gruptur [76]. Atipik antipsikotikler serotonin reseptörleri dopamin reseptörlerine oranla daha fazla bağlanma gücü gösterirler. Birinci nesil ve yeni nesil antipsikotik ilaçlar arasındaki en önemli fark farklı tipte dopamin reseptörlerinin ve 5-HT2a reseptörlerinin (amisülpirid ve sülpirid hariç) bloke edilmesidir [77]. Klasik antipsikotik ilaçlarla tedavi edilen hastaların

bazılarında hastalık belirtileri tamamen ortadan kalkmaz ya da psikotik tabloda belirgin bir düzelme sağlanmaz [78]. Bu ilaçlar öncelikle pozitif psikotik belirtileri baskılamakta ancak, negatif belirtileri iyileştirmede yetersiz kalabilmektedirler [79]. Hastaların yaşam kalitelerini ya da sağaltıma uyumlarını olumsuz etkileyen eps'a yol açmaları ve ilaç kullanımına karşın mesleki ve sosyal işlevsellikteki bozulmanın sürmesi de kullanımlarını sınırlandırmaktadır [80]. Bu nedenlerden dolayı yeni ilaçlar geliştirilirken artan antipsikotik etkinlik, düşük eps sıklığı, geç diskinezi riskinin düşük olması, negatif belirtilere yönelik etki, işlevsellik ve yaşam kalitesinde artma hedeflenmektedir [81, 82]. Çalışmalar atipik antipsikotiklerin klasik antipsikotikler ile karşılaştırıldığında yan etkilerinin daha düşük olduğunu ve hastalarda yaşam kalitesinin daha yüksek olduğunu göstermektedir [83].

2.2 Haloperidol

Haloperidol tipik antipsikotik ilaç grubu olan butirofenonlar sınıfına dahil önemli bir antipsikotik ilaçtır [84]. Haloperidol ilk olarak Bert Hermans tarafından Şubat 1958'de Belçika'daki Janssen Laboratories'de sentezlenmiştir [85]. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün temel ilaçlar listesinde yer alan Haloperidol 1959 yılında ilk kez Belçika'da hastalar üzerinde kullanılmaya başlanmış daha sonrasında Amerika ile diğer ülkelere ulaşmıştır [86]. Haloperidol, yetişkinler, yaşlılar ve hatta çocuklar arasında şizofreni ve bipolar bozukluk, akut mani, ajitasyon ve Tourette sendromları dahil olmak üzere ilişkili bozuklukların tedavisinde yaygın olarak kullanılan antipsikotik ilaçtır [87]. Antipsikotik etkisi güçlü, sakinleştirici etkisi fenotiazinlerin çoğuna göre daha zayıftır. Alfa-adrenerjik reseptörlerde antagonist etkisi de bulunduğu için, otonom sinir sistemini etkileyerek ortostatik hipotansiyon yapabilir. Ancak, antipsikotik dozlarda bu etki zayıf olarak ortaya çıkar [88]. Haloperidolün kronik uygulaması, tardif diskinezi ve bilişsel bozulma dahil olmak üzere bazı ciddi yan etkilere neden olabilir. Haloperidol, dopamin nörotransmisyonunu ortadan kaldırarak ve anti sanrısız ve anti-halüsinojenik etkilere yol açarak beynin mezolimbik sistemindeki postsinaptik dopamin (D2) reseptörlerini rekabetçi bir şekilde bloke eder [89]. Serum konsantrasyonu ve terapötik etki arasındaki ilişki üzerine yapılan çalışmalara göre, şizofreni hastalarında Hlp için tedavi penceresi μgL^{-1} aralığındadır [90]. Mide-barsak kanalından iyi emilen haloperidol karaciğerden ilk geçişinde önemli ölçüde yıkılır. Ancak, ağızdan ve parenteral uygulamada dozlar arasında beklenildiği kadar fark yoktur. Eşit dozda verildiğinde kas içine uygulanmasında, ağız yolu ile verilmesine göre daha fazla etkinlik gösterir. Ağızdan alındıktan sonra plazmada doruk düzeye 3-6 saat sonra erişir. Plazma eliminasyon yarılanma ömrü 12-22 saattir. Oksidatif dealkilasyon ile metabolize olur. Yaklaşık yarısı değişmeden böbreklerden atılır [91]. Ayrıca haloperidol

tedavisinde tedavinin yarıda kesilmesi sonucunda hastalarda parkinsonizm [92], geç diskinezi [93], oksidatif stres [94, 95] ve ekstrapiramidal semptomlar [96] gibi yan etkiler gözlemlenmektedir. Görülen bu yan etkiler yaş, cinsiyet ve haloperidolün plazma seviyesine bağlı olarak değişmektedir [97]. Bu nedenle Hlp'ün tayin edilmesi önemli hale gelmiştir.

2.3 Sensörler

Algılayıcı olarak tanımlanan sensörler ısı, ışık, nem, ses, pH, ivme, uzaklık, basınç, kuvvet gibi fiziksel veya kimyasal büyüklükleri algılayarak elektrik akımına çeviren düzeneklerdir. Sensörler genel olarak iki bileşenden oluşurlar; bunlar analizi yapılacak analiti tespit eden “reseptör” veya transdüserden gelen akımı ölçen “dedektör” olarak adlandırılır. Düşük maliyet, hızlı yanıt süresi ve yüksek hassasiyete sahip sensörler günümüzde tıp, ziraat, eczacılık, gıda endüstrisi çevre endüstrisi vb. birçok alanda sıklıkla tercih edilirler [98, 99].

Tablo 2.1.Sensör uygulamalarında kullanılan teknikler

Prensip	Ölçülen	Kullanılan Sensör
Kondüktometri	Direnç	Kalay oksit gaz sensörü
Potansiyometri	Voltaaj	pH sensörü
Amperometri	Akım	Glukoz sensörü
Kalorimetri	Isı/Sıcaklık	“Pellistor” gaz sensörü
Gravimetri	Kütle	KKM/Yüzey akustik dalga sensörü
Floresan	Yoğunluk	Fiber-optik
Rezonans	Frekans	Yüzey plazma
Kalorimetri	Yük/Kapasite	Polimerik nem sensörü

2.3.1 Elektrokimyasal Sensörler

Elektrokimyasal sensörler elektronik olarak değişken küçük bir miktarı algırlar ve yapılan ölçümü sinyallere dönüştürürler [100]. Endüstriyel alanlar, ekolojik çevre, tıp, savunma sanayi, analiz çalışmaları ve bir çok alanda özellikle nano yapılarla tasarlanan elektrokimyasal sensörler büyük potansiyele sahiptir [101, 102]. Elektrokimyasal sensörler, sensörün çalışma elektroduyla etkileşimlerine bağlı olarak birden fazla analit türü arasında ayırım yapar. Çalışma elektrodu olarak kullanılan civa, karbon pasta ve metalik karbon pasta elektrotlar çeşitli numune matrislerinde analitin saptanması aşamasında basitlik, düşük maliyet, hızlı yanıt, güçlü seçicilik ve yüksek hassasiyet imkanı sağlar [103-105]. In-vivo ve in-vitro birçok çalışmada elektrokimyasal sensörler farklı alanlarda kullanım kolaylıkları sağlaması, tekrarlanabilir kullanım imkanları, fizyolojik ve biyolojik ortamlarda kolay uyum sağlamaları, yüksek

stabilite, minimum bozunma ve kararlılık gibi özellikleriyle elektrokimyasal sensörler diğer yöntemlere üstünlük sağlamaktadırlar [106].

2.3.2 Modifikasyon ve Modifiye Elektrotlar

Duyarlılık, seçicilik ve tekrarlanabilirlik dahil olmak üzere sensörün performansını artırmak için geleneksel çalışma elektrotlarının (örn. GCE, metal elektrot, ITO, vb.) yüzeyini modifiye etmek önemli bir basamaktır. Yalın elektrotlar, kirlenici etkileri ve zayıf elektron transfer kinetiği nedeniyle genellikle analitlerin verimli bir şekilde belirlenmesinde sorun yaratabilirler [107]. Çalışma elektrodunun yüzeyinin iyileştirilmesi, bir elektrokimyasal sensörün elektrokimyasal performansını yükseltir. Elektrot modifikasyon işlemi genellikle, kimyasal veya fiziksel yöntemler (kovalent bağlama, adsorpsiyon, elektropolimerizasyon, vb.) kullanılarak elektrot yüzeyi üzerinde fonksiyonel malzemelerin değiştirilmesini içerir. Tespit işlemi sırasında, modifiye elektrot üzerindeki aktif bölgeler aktive edilir. Bu, analitin kimyasal reaksiyonunu katalize eder ve yük transferini hızlandırır, bu da akımı artırır ve aşırı potansiyeli azaltır, böylece tespit edilecek analitin hızlı ve oldukça hassas bir şekilde saptanmasını sağlar [108]. Nano malzemeler; katmanlı yapıları, mükemmel iletkenlikleri, yüksek elektron hareketliliği ve belirli yüzey aktif bölgelerinin dekore edilebilmesi geniş spesifik yüzey alanı dahil olmak üzere benzersiz ve olağanüstü özellikleriyle çalışma elektrotu için üstün modifikasyon materyalidirler [109, 110]. Nano malzemeler son zamanlarda camı karbon elektrodun modifikasyonunda spesifik yüzey alanları, elektron transfer verimliliği ve yüksek kataliz performansı ile dikkat çeken nano malzemelerdir [111]. Yüzey bölgelerinde nanomalzemelerin kullanılması, kademeli ileri ara yüzey adsorpsiyonunun bir sonucu olarak gelişmiş elektrokimyasal özelliklere, biyouyumluluğa ve çok daha hızlı elektron akış kinetiğine sahip olmalarını sağlar [112]. Nano yapı sensörlerin çeşitli yapılarla yüzey modifikasyonu ile desteklenmeleri ve daha fazla nano yapıyla (Nanotel, karbon tüpler vb.) tasarlanabilmeleri geleneksel üretilen sensörlere göre daha çok tercih edilmesine sebep olur [113]. Nanomalzemelerin boyutları, tabandan genişliğe kadar olan oranları ve konumları nedeniyle 1-100 nm arasında değişmektedir. Nanoelektrokimyasal sensörlerin yüzey oluşum materyalleri tasarlanırken nano yapılar ile birlikte biyolojik yapılar, optik tabanlı yapılar, metal oksit bazlı bileşikler, anorganik kompleks bileşikler ve doğal polimerler kullanılır. Bunun sonucunda elektrokatalitik aktivitenin artması, elde edilen verimin yükselmesi, elektrot ömrünün uzaması, reaksiyon kinetiğinin artması hedeflenir [114, 115]. Yüzey modifikasyonu için tercih edilen metaloksit nano yapılar yarı iletken olmaları, katalizör özellikleri, immobilizasyon yetenekleri ve kimyasal kararlılıkları açısından son dönemlerde daha da önem kazanmıştır. Ağır metal

iyonları, gaz molekülleri, gıda katkı maddeleri, boyar madde, ilaç bileşenleri, toksik maddeler ve antikor gibi biyolojik temelli yapıların izlenmesi ve tespiti gibi önemli uygulama alanlarına sahiptir [116]. Elektrot yüzeyinin çeşitli organik ve inorganik yapılarla geliştirilmesi ile elde edilen modifiye elektrotlar son yıllarda elektrokimyasal analiz tekniklerinde sıklıkla kullanılırlar. Modifiye elektrotların yüzeylerine yapılan karakterizasyon işlemleri yüzeyin yapısı, seçiciliği, duyarlılığı, elektron transfer hızı, elektroaktifliği, homojenliği, saflığı ve kararlılığı hakkında bilgi verir. Modifiye ve modifiye olmayan elektrot arasındaki farklar elektrokimyasal karakterizasyon işlemleri ile belirlenir. Modifiye elektrotlar için yüzey karakterizasyonunda sıklıkla voltametrik işlemler tercih edilir [117].

2.3.3 Metal/Metaloksit Nanopartiküller

Metal nanopartiküller (MNPs) 1-100 nm boyutunda nanoteknolojinin yapıtaşı sayılabilecek konik, silindirik, küresel, boru vb. şekilde olabilen tekli veya çoklu kristaller olarak görülen nanopartiküllerdir [118-120]. Çeşitli platformlarda uygulanabilirliklerinden dolayı metal oksit nanopartiküller(MONPs) en çok tercih edilen nanopartiküller arasındadır [121]. Bazı metal nanopartiküller; altın, gümüş, demir, çinko gibi birçok sert metalden oluşur [122]. Metal nanopartiküllerin O₂ ile muamele edilmesi sonucu elde edilen metaloksit nanopartiküller gümüş, altın, platin vb. gibi soy metallerle karşılaştırıldığında, kararsız bileşiklerdir. Kararsız olmaları sebebiyle oksijeni uzaklaştırmak ve kristal nanopartikülleri elde etmek için kalsinasyon gibi yüksek sıcaklıkta işleme tabi tutulmaları gerekir [123]. Metal oksit nanopartiküller reaksiyon hızını değiştirmede katalizör görevi görürler ancak Gibbs serbest enerjisini değiştirmezler [124, 125]. Aynı zamanda karbonmonoksiti absorbe etme özelliğine sahiptirler [126]. Elektrokimyasal sensörlerde modifiye edici olarak sıklıkla tercih edilen metal oksit nanopartiküller modifiye yüzeyinde etkileşimi önemli ölçüde artırmaktadırlar [127].

2.3.4 Bentonit (BNT)

Bentonit kili, yüksek erime noktası, termo-kimyasal kararlılık, düşük termal büzülme, yüksek termal şok direnci, aşırı sıcaklıklarda yüksek mekanik mukavemet ve yüksek korozyon direnci gibi mükemmel özelliklere sahip doğal bir malzemedir [128]. Ayrıca, bentonit kili, doğada bol miktarda bulunan, sürdürülebilir, uygun maliyetli ve toksik olmayan kompozit bir malzemedir [129]. Bentonit su ile muamele edildiğinde yüksek oranda su tutma özelliğine sahiptir ve jelimsi kıvam alır. Bentonit kili, montmorillonit grubuna ait özel bir kil türüdür. Bentonit killerinin mineral bileşiminde, içeriği %87,3 ila %96,3 arasında değişen montmorillonit bulunur. Ayrıca halloysit, kaolinit ve hidromikas gibi minör kil minerallerini de içerir [130]. Bentonit kili,

yüksek plastisite, kayganlık, kuru bağlanma yeteneği, kesme ve basınç yeteneği, düşük geçirgenlik ve sıkıştırılabilirlik gibi olumlu fiziko-kimyasal özellikleri nedeniyle elektrokimyasal tekniklerde önemli bir modifikasyon malzemesidir [131].

2.3.5 Sonokimyasal Yöntemler

Yüksek yoğunluklu ses dalgaları ile damlacıkların sıvı içinde oluşması, büyümesi ve ani bozunması süreci olan akustik kavitasyon ile meydana gelen sonokimyasal reaksiyonlar yöntemin temelini oluşturur [132]. Ses dalgaları reaktan maddelerin sonuç ürünlerine dönüştürülmesi için gerekli enerji kaynağını oluştururlar [133]. Sonokimyasal yöntemler; hammaddelerin küçültülmesi ve homojen şekilde karıştırılması açısından sıklıkla tercih edilen tekniklerdendir. Bu yöntem kontaminasyon riski az, hızlı ve uygun maliyetli, çevre dostu olmasıyla ‘yeşil yöntem’ olarak bilinir [134, 135]. Sonokimyasal işlem uygulanan analit içeren çözeltide ses dalgalarının oluşturduğu basınç sonucu “akustik kavitasyon” adı verilen kabarcıklar oluşur. Uygulanan basınç sonucu ısınan sıcak noktalar arasındaki enerji akımı ile molekül hacmi genişler ve nanopartikül sentezine olanak sağlar [136, 137]. Sonokimyasal yöntemle sentezlenen nanopartiküller, tek tip boyut dağılımına sahiptir ve aglomerasyona eğilimli değildir [138].

2.4. Voltametri

Akım, voltaj, derişim ilişkisinin incelendiği; potansiyel uygulanıp akımın ölçüldüğü elektrokimyasal yöntem voltametri olarak adlandırılır. Voltametride ölçümler sonucu elde edilen potansiyel-akım eğrilerine voltagram adı verilir [139]. Elektrokimyasal bir yöntem olan voltametri, basitliği, hızlı olması, hassas analiz performansı ve nispeten düşük enstrümantasyon maliyeti nedeniyle gelişmiş analitik tekniklerden biri olarak kabul edilmektedir [140]. Çok küçük derişimlerdeki maddelerin tayin edilebildiği bir yöntem olan voltametriye son yıllarda ilgi hızla artmaktadır. Voltametrik yöntemler maddelerin nicel ve nitel tayinine imkan verdikleri için biyolojik, fizyolojik, kimyasal ve anorganik gibi çeşitli ortamlarda oluşabilecek yükseltgenme indirgenme reaksiyonlarının, yüzeyde gerçekleşen adsorpsiyon olaylarının, modifiye edilmiş elektrot yüzeylerinde gerçekleşen elektron transfer mekanizmalarının ve maddelerin çözelti ortamındaki kararlılıklarının incelenmesinde sıkça kullanılmaktadır [141]. Voltametrik yöntemler özellikle farmasötik, çevre ve biyolojik açıdan önemi olan türlerin tayininde sıklıkla kullanılmaktadır. Voltametri, indirgenebilen, yükseltgenebilen veya bir kimyasal reaksiyon sonucunda indirgenebilen veya yükseltgenebilen bir türe dönüşebilen inorganik, organik, iyonik veya moleküler maddelere uygulanabilir. Voltametri ile Pd, Cd, Cu, Zn, Hg, As gibi metal iyonlarının, Ni ve Co gibi bir ligand ile kompleks oluşturarak elektrot

yüzeyine adsorplanabilen metal iyonlarının; S_2^{2-} , CN^- , Cl^- , F^- gibi anyonların; IO_3^- , NO_2^- , SCN^- , $S_2O_3^{2-}$, SO_3^{2-} ve SO_2^- gibi inorganik bileşiklerin; aromatikler, peroksitler, eterler, nitroaromatikler, aminler, heterosiklik aminler, fenoller, alifatik halojenler, kinonlar, karboksilli asitler, dienler, asetilen gibi organik bileşiklerin analizi yapılmaktadır. Ayrıca $Cr(III)/Cr(VI)$, $Au(I)/Au(III)$ ve $Fe(II)/Fe(III)$ gibi elementlerin yükseltgenme basamakları ve bu basamaklardan hareketle türleme çalışmaları da yapılmaktadır [142-144]. Voltametriye kullanılan bazı yöntemlerden en çok tercih edilenler; Dönüşümlü Voltametri (CV), Diferansiyel Puls Voltametri (DPV), Kare Dalga Voltametri (SWV), Sıyırma Voltametrisi (SV)'dir. CV; genellikle bir analitin elektrokimyasal özelliklerini incelemek için kullanılır. Hazırlanan çözeltilere veya elektrot üzerine adsorbe edilmiş bir molekülde tersinir bir reaksiyon için sırasıyla en yüksek katodik ve anodik akımı gösterir. Voltamogramlar incelenerek sistemin kaç adımda indirgenip yükseltgendiği, elektrokimyasal açıdan tersinir olup olmadığı ve indirgenme ya da yükseltgenme ürünlerinin kararlı olup olmadığı kolayca anlaşılır [145]. CV tekniğinin avantajlarından birisi yöntemin değişik tarama hızlarında uygulanabilmesidir. Bu teknikte tarama hızı-pik akımı değişimi grafiği gözlemlenerek adsorpsiyon, difüzyon ve heterojen elektrot reaksiyonu sonucu oluşan kimyasal reaksiyonlar gözlemlenebilir [146]. CV susuz çözeltelerde tarama yönünün değiştirilmesi sonucu reaksiyon mekanizmasının izlenmesinin kolaylaşması açısından en çok tercih edilen yöntemlerdendir [147]. Diğer bir yöntem olan Diferansiyel Puls Voltametrisi (DPV) işlemi sonucu elde edilen pik akımı konsantrasyonla doğrusal olarak değişir [148]. DPV'de uygulanan potansiyel belirli aralıklarla pulslar şeklinde uygulanır. Pulsun uygulanmadan önce ve uygulamadan sonraki akım değerleri ile bir voltamogram elde edilir. Ölçülen akım içerisinde kapasitif akımın payını giderek azaltarak sadece faradayik akıma ulaşmayı sağlayan teknikler puls teknikleridir [149]. DPV polarografik ve voltametrik metotlar içerisinde sıklıkla kullanılan metottur [150]. DPV'den daha sık tercih edilen elektroanalitik yöntem SWV tekniğidir. Çalışma elektroduna uygulanan potansiyel, büyük genişlikli bir diferansiyel teknik olmasını sağlayan simetrik kare dalgalar şeklindedir. Her bir kare dalga döngüsü boyunca, akım iki kez ölçülür. Birincisi, ileri yöndeki pulsun sonunda (t_1) ikincisi ise geri yöndeki pulsun sonundadır (t_2). Bu iki akım arasındaki fark, uygulanan potansiyelin bir fonksiyonu olarak grafiğe geçirildiğinde kare dalga voltamogramı elde edilir [151]. SWV asılı civa damla elektrodu ve kromatografik dedektörler ile kullanılır. SWV'de pulsun basamak sinyali üzerine bindirilmesiyle uyarma sinyalleri oluşur. Basamaklı sinyalde her basamağın uzunluğu ve puls periyodu eşittir ve yaklaşık 5 ms civarındadır. Basamaklı sinyalin potansiyel basamağı genellikle 10 mV'dur. Pulsun büyüklüğü ise genelde 50 mV'dur [152]. Sıyırma Voltametrisi ise yüksek duyarlılığı sayesinde son yıllarda hızla

gelişen ve yaygın olarak kullanılan elektrokimyasal yöntemlerden biridir. Eser elementlerin tayininde, karışım analizlerinde, hem organik hem de anorganik tayinlerde kullanılabilmesi, ölçümlerinin kolay olması ve kullanılan cihazların ucuz olması sebebiyle son zamanlarda en dikkat çeken yöntemlerden biri olmayı başarmıştır [153]. Bu yöntemle analizi yapılacak madde seyreltik çözeltiden indirgenme veya yükseltgenme suretiyle alınarak elektrot yüzeyinde biriktirilir. Daha sonra elektroda anodik veya katodik yönde potansiyel tarama yapılır. Tarama esnasında elektrot yüzeyinde yoğunlaşmış madde yükseltgenme veya indirgenme reaksiyonu ile elektrot yüzeyinden sıyrılarak yeniden çözeltiye kazandırılır. Bu işlemlerden dolayı metot Sıyırma Voltametrisi olarak adlandırılır [154]. Aynı numunenin analizi sıyırma tekniklerinde defalarca tekrarlanabilir. Bir diğer avantajı da sıyırma tekniklerinde kullanılan cihazların daha basit ve daha ucuz olmasıdır.



BÖLÜM 3

LİTERATÜR TARAMASI

Ruhsal hastalıklar bilişsel algılama, düşünme ve duygu gibi temel beyin fonksiyonlarını etkileyen, halüsinasyon, sanrı, konuşma ve konsantrasyon bozukluğu gibi negatif semptomlara sebep olan önemli bir psikolojik rahatsızlıktır [155, 156]. Dünyada tüm insanların yaklaşık %25'ini etkileyen ruhsal hastalıklar bireyleri belirli bir dönem aralığında etkilemektedir. Bireylerin öğrenme yeteneklerini etkileyen, günlük yaşam fonksiyonlarını kısıtlayan, çok geniş toplulukları etkileyen ruhsal hastalıkların başında şizofreni gelir. Şizofrenin beyin fonksiyonu nasıl etkilediğini araştırmak için manyetoensefalogram sinyallerindeki doğrusal olmayan pikler araştırılmıştır. Bunun için Nanjing Üniversitesine bağlı Tıp Fakültesi Beyin Hastalıkları bölümüne kayıtlı ayakta tedavi gören 17 şizofreni hastası kayıt altına alınarak araştırmalar başlatılmıştır. Hastaların pozitif ve negatif semptomlarının MEF sinyallerinin nasıl etkilediğini görmek için CTF /VSM275-MEG sistemi ile 1200 HZ frekans uygulanarak sinyaller kaydedilmiştir. Elde edilen sonuçlar alfa ve beta bantlarındaki MEG sinyallerini pozitif semptomların negatif semptomlardan çok daha farklı etkilediğini göstermiştir [157]. Şizofrenide bilişsel algılamanın bozunması, beyin fonksiyonlarının düzgün çalışmasının bir göstergesidir ve hasta hayatını çok fazla olumsuz yönde etkilemektedir. Dil, konsantrasyon, hafıza, karar verme yetisi, görsel kavrama, yapısal beceriler, yönelim ve aritmetik yeteneklerdeki bozunma 8 farklı test temeline dayanan Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA) tarama testi ile belirlenir. Bu test Güney Hindistan'da bir nöropsikiyatri kliniğinde bulunan, şizofreni teshisi konulmuş 30 farklı hasta üzerinde yapılmıştır. Her bir hastaya ayrı ayrı uygulanan 8 aşamadan oluşan MoCA testi sonuçları karşılaştırdığında standart sapma katsayısının $\approx 0,45$ olması testin çalışılabilir olduğunu doğrulamıştır. Değerlendirme sonucunda hastaların çoğunda işlevsel bozuklukların ortak olduğu ve pozitif semptomların benzer olduğu gözlemlenmiştir [158]. Şizofreninin tespit edilebilmesi için bir biyobelirteç olup olmadığını belirlemek için Tokyo Metropolitan Tıp Bilimleri Enstitüsünde yatmakta olan şizofreni hastalarından ve sağlıklı olan bireylerden alınan plazma örneklerindeki konjuge olmayan serbest safra asitleri (BA) ölçülmüştür. Bunun için elektrokimyasal bir yöntem olan Sıvı Kromatografi-Tandem Kütle Spektrofotometrisi (LC-MS/MS) tercih edilmiştir. İstatistiksel değerlendirmeler, Welch t-testi (R versiyon 4.0.0) kullanılarak yapılmış ve $\pm$ standart sapma değeri 0.05'ten küçük olduğu için bir p istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Plazmadaki konjuge olmayan BA konsantrasyonları arasındaki korelasyonları istatistiksel olarak değerlendirmek için Pearson korelasyon katsayıları kullanılmıştır. LC-MS/MS ile çalışılan

örneklerin plazmasındaki konjuge olmayan serbest BA'ların miktarları ölçülmüştür. Şizofreni hastalarına ait plazma örneklerinde bulunan BA miktarları, sağlıklı bireylerden alınan plazma örneklerinde bulunan BA miktarından 3 kattan fazla bir fark olduğu gözlemlenmiştir. Bu artış miktarı BA'ların şizofreni tespitinde bir biyobelirteç olduğunu doğrulamıştır [159]. Şizofreninin tespit edilebilmesi için çok fazla çalışma yapılmış, çeşitli teknik ve yöntemler denenmiştir. Şizofreni başta olmak üzere deliryum, mani, hiperkinezi, ajitasyon, depresyon ve demans gibi birçok önemli ruhsal hastalıkların belirlenmesi, izlenmesi tedavi edilmesi ve tedavi sürecinin takip edilmesi önemli bir süreçtir. Bu ruhsal hastalıkların tedavisi için antipsikotik ilaçların kullanılmaya başlanması devrim niteliğindedir. 1950'li yıllarda bir fenotiyazin türeviden olan klorpromazinin keşfi ile antipsikotik ilaçlara olan ilgi artmış ve yeni nesil antipsikotik ilaçlar geliştirilmiştir [160, 161]. Klozapin, olanzapin, ketiapin, risperidon bazı önemli yeni nesil antipsikotik ilaçlardandır. Klinik Atipik Müdahale Etkinliği Çalışması (CATIE) şizofreni hastalarının tedavisinde kullanılan yeni nesil bir antipsikotik ilaç olan Ziprasidon (ZIP)'un insan kan plazmasında belirlenmesi için sıvı kromatografisi-tandem kütle spektrometrisi (LC-MS-MS) kullanılmıştır. Yaşları 20-67 aralığında değişen toplam 134 hastadan 0,5 mL kan örnekleri alınmıştır. Alınan örnekler 15 dakika boyunca 4°C'de 1750 RPM'de santrifüj edilmiştir. Santrifüj işleminden sonra plazma örneklerine LC-MS/MS uygulanmıştır. Analiz sonucunda plazmada herhangi bir endojen madde saptanmamıştır. Tercih edilen kromatografik yöntem plazma numunelerinde ZIP'in belirlenmesi için yeterli fakat farmakokinetik analizler için yetersiz kalmıştır [162]. Antipsikotiklerin genel çalışma mekanizması dopamin D2 reseptörü, glutamat, serotonin, asetilkolin, γ -aminobutirik asit (GABA), kanabinoid sistemler, mitokondriyal fonksiyon ve nöroinflamatuvar ve oksidatif stres yollarını inhibe etmeye dayalıdır [163-165]. Bu baskılama sistemiyle çalışan antipsikotiklerin terapötik zorluklar, hareket bozuklukları, glukometabolik yan etkiler, foto-duyarlılık, agranülositoz ve üreme bozuklukları gibi çeşitli psikotik semptomları tedavi ettiğine inanılmaktadır [166-168]. Kronik olarak tedavi gören hastalarda kullanılan yeni nesil antipsikotik bir ilaç olan Ketiapinin kan plazmasında belirlenmesi için HPLC yöntemi tercih edilmiştir. Analiz için mobil faz olarak pH 1,9'da asetonitril ve metanol tampon çözeltisi kullanılmıştır. Kromatografik analiz C8 (150x4.6 mm iç çap, 5 μ m) ters fazlı kolon üzerinde gerçekleştirilmiştir. İç standart olarak triprolidin tercih edilmiştir. Elde edilen veriler tercih edilen yöntemin ketiapinin belirlenmesi ve izlenmesinde başarılı bir şekilde uygulanabileceğini göstermiştir. Antipsikotik ilaçların pozitif semptomlarının yanı sıra negatif semptomlarında bulunmaktadır. Uzun süreli antipsikotik kullanımına veya tedavinin yarıda kesilmesine bağlı olarak kardiyovasküler bozukluklar, diyabet, lipid ve glikoz metabolizması bozuklukları, ani ölümler gibi ciddi yan etkiler

görülmektedir [169, 170]. Bilinen bu pozitif ve negatif semptomların verimli tespit edilebilmesi, araştırılabilmesi önemli bir konu haline gelmiş ve çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Antipsikotik ilaçların farmasötik ve biyolojik numunelerde tespiti için ters fazlı yüksek performanslı sıvı kromatografisi [171], ters fazlı sıvı kromatografisi [172], gaz kromatografisi-kütle spektrometrisi [173] ve kolorimetri [174] gibi çeşitli yöntemler bunlardan bazılarıdır. Bu yöntemler karmaşık cihaz yapısına sahip olması, pahalılık, analiz süresinin uzun olması gibi kısıtlamara sahiptir. Çin Zhengzhou Üniversitesi'ne bağlı bir hastanede yatmakta olan daha önce hiç ilaç kullanmamış şizofreni hastalarına antipsikotik ilaç tedavisi uygulanmıştır. Uygulanan ilaçlar sonrasında şizofreni atağı geçiren hastaların kanlarındaki kısa zincirli yağ asit (SCAF) metabolizmasını inceleyebilmek için Gaz kromatografisi kütle spektrometrisi (GC-MS) yöntemi tercih edilmiştir. Analiz için alınan kan numuneleri 3000 RPM'de 10 dakika boyunca santrifüj edilmiştir. Elde edilen serum içerisindeki SCAF miktarları GC-MS uygulanarak analiz edilmiştir. Şizofreni hastalarının kan plazmasında bulunan SCAF miktarı sağlıklı bireylerin kan plazmasında bulunan SCAF miktarlarına göre çok yüksek olarak ölçülmüştür. Ölçümlerin sonucu SCAF'ların bir biyobelirteç olduğunu göstermiştir [175]. Ziprasidon (ZPR) piyasaya sürülen en yeni yeni nesil antipsikotik ilaçlardan biridir. ZPR'nin biyolojik numunelerde tespit edilmesi için paketlenmiş sorbent (MEPS) ön işlemi ve HPLC önerilmiştir. Bunun için 10 ayrı gönüllüden kan örnekleri alınmış ve 1400 RPM'de 10 dk santrifüjlenmiştir. Elde edilen kan plazmalarına 10µL ZPR eklenerek MEPS/HPLC ile kromatografik analizler yapılmıştır. Elde edilen veriler sonucunda biyolojik numunelerde ZPR'nin belirlenmesi izlenmesi için önerilen yöntem daha kısa sürece analiz sonucu imkanı sağlarken çoklu numune çalışmalarında yetersiz kalmıştır [176]. Kronik olarak tedavi gören hastalarda kullanılan yeni nesil antipsikotik bir ilaç olan Ketiapinin kan plazmasında belirlenmesi için HPLC yöntemi tercih edilmiştir. Analiz için mobil faz olarak pH 1,9'da asetonitril ve metanol tampon çözeltisi kullanılmıştır. Kromatografik analiz C8 (150x4.6 mm iç çap, 5 µm) ters fazlı kolon üzerinde gerçekleştirilmiştir. İç standart olarak triprolidin tercih edilmiştir. Elde edilen veriler tercih edilen yöntemin ketiapinin belirlenmesi ve izlenmesinde başarılı bir şekilde uygulanabileceğini göstermiştir. Elektrokimyasal sensörler yüksek hız, yüksek hassasiyet, basit mekanizma yapısı, düşük maliyet ve düşük güç gereksinimi ile diğer elektrokimyasal tekniklerden daha avantajlıdır [177, 178]. Aynı zamanda elektrokimyasal sensörlerde kullanılan katı elektrotların zayıf katalitik aktivite, elektrot kirlenmesi, zayıf tekrarlanabilirlikleri, kısa lineer aralıkları, yüksek yük transfer kinetiği gibi çeşitli dezavantajları bulunmaktadır [179, 180]. Bu dezavantajların ortadan kaldırılması için elektrot yüzeyinin modifiye edilmesi önemli bir basamaktır [181].Biyolojik yapılar, organik ve

inorganik bileşenler, doğal polimerler ve nanoyapılar(nano polimer, nano çubuk, grafen, nano küreler vb.) elektrot yüzeyinin modifiye edilmesinde sıklıkla tercih edilen yapılardır [182, 183]. Özellikle nano partiküller iyi biyo uyumluluk, geniş spesifik yüzey alanları, yüksek elektriksel iletkenlik ve sentez kolaylığı ile sensörlerin tasarlanmasında sıklıkla tercih edilmektedirler [184, 185]. Metal oksit nanopartiküller(MONPs) yüzey modifikasyonunda kimyasal kararlılık, elektrokimyasal aktivite, yüksek yüzey-hacim oranı, toksik olmama ve yüksek elektron iletişim gibi özellikleriyle elektrokimyasal sensörlerde geniş kullanım alanı sağlarlar. Metal oksit nanopartiküller elektrot yüzeyine modifiye edildiğinde ayarlanabilir gözenek boyutları ile destekleyici modifiye malzemelerinin daha iyi yüklenebilmesini ve yerleşmesini sağlar [186]. Çeşitli modifiye malzemeleri üretilerek farklı tekniklerle ile modifiye edilen elektrotların elektrokimyasal sensörler olarak kullanılmalarına ilişkin araştırma alanları giderek ilgi çekmekte ve bu alandaki ilerlemeler ivme kazanmaktadır. İnsan kan numunelerinde Proklorperazin (PCP)'in elektrokimyasal tespiti için Mn_2O_3/SnO_2 nanokompoziti çöktürme yöntemi ile sentezlenmiş ve sonrasında elektrot yüzeyine modifiye edilerek SPCE modifiye elektrotu elde edilmiştir. Yapılan XRD, FTIR, FESEM, HRTEM ve XPS analizleri sonucunda tasarlanan sensörün ikili metaloksit nanokompozit yapısı diğer sensörlere göre üstün PCP seçiciliği, yüksek stabilite ve tekrarlanabilirlik gösterdiği belirlenmiştir [187]. Perfenazin(PPZ)'in insan kan ve idrar numunelerinde tespiti ve izlenmesi için disprosyum nikolat nanoküreleri ile modifiye edilmiş $DyNiO_3/SPCE$ elektrot tasarlanmıştır. Tasarlanan elektrot ile dönüşümlü voltamogramlar alınmıştır. Voltamogramlar tasarlanan elektrotun yüksek elektron taşıma kapasitesine ve yüksek elektrokatalitik aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. Sensörün en düşük PPZ miktarlarını algılamasındaki başarı literatürdeki diğer sensörlerden üstün olduğunu göstermiştir [188]. İnsan farmasötik numunelerinde Ketiapin(QTP)'in belirlenmesi için moleküler baskılanmış polimer (MIP) partikülleri çöktürme polimerizasyonu yöntemi ile sentezlenmiştir. Sentezlenen MIP'ler karbon pasta elektrot yüzeyine modifiye edilerek MIP/CPE modifiye elektrodu elde edilmiştir. Elde edilen elektrot ile QTP'nin seçici ve hassas analizi için kare dalga voltametri uygulanmıştır. Optimum koşullar altında önerilen sensör gösterdiği doğrusalılık ve yeniden üretilebilirlik ile yapılan diğer çalışmalara üstünlük göstermiştir [189]. Tipik bir antipsikotik ilaç olan Klorpromazin(CPZ)'in insan kan ve idrar numunelerinde tespiti için oldukça iletken bir polimer olan polipirol (PPy) ile alkali-metaloksit olan Stronsiyum Pirofosfat (SPO) sonokimyasal yolla sentezlenerek SPO/PPy nanokompoziti elde edilmiştir. Sonokimyasal bir yaklaşımla elde edilen SPO/PPy nanokompoziti ekran baskılı karbon elektrodu (SPCE) yüzeyine modifiye edilerek SPO/PPy/SPCE elektrodu elde edilmiştir. DPV ile voltamogramları kaydedilen elektrot düşük

maliyeti, kolay sentezlenebilmesi ve yüksek elektrokimyasal algılamasıyla iyi bir performans sergilemiştir [190]. Poli-N-izopropilakrilamid (PNIPAM) mikrojeli polimer yapıda olup klorpromazinin farmasötik numunelerde tespiti için çöktürme yöntemi ile sentezlenmiştir. Daha sonra camsı karbon elektrot yüzeyine modifiye edilerek CZP/PNIPAM/GCE elektrotu elde edilmiştir. Önerilen elektrot enzimsiz sensör yapısına odaklanarak biyolojik bileşiklerin ve metal iyonlarının varlığında bile CPZ tespitine karşı yüksek seçiciliğe sahip olmuştur [191]. Birinci nesil antihistamin ilaç prometazin hidroklorür (PHY, N, N-dimetil-1-fenotiyazin-10-il-propan-2-amin hidroklorür) psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. PHY'nin tespit edilebilmesi için perovskit yapıları bir samaryum kobalt oksit nanopartikülleri (SmCoO_3) çöktürme yöntemi ile sentezlenmiştir. SmCoO_3 nanopartikülleri camsı kargon elektrot yüzeyine (GCE) modifiye edilerek insan kan ve idrar örneklerinde XRD, Raman, TEM, FE-SEM analizleri yapılmıştır. Analizler sonucunda sensörün yüksek elektrokatalitik aktivite, yüksek elektron transfer kinetiği, yüksek stabilite sergilediği gözlemlenmiştir [192]. Antipsikotik bir ilaç olan Tiyoridazin(TZ)'nin tespiti için kobalt bazlı bir nanopartikül olan magnezyum kobalt oksit (MgCo_2O_4) camsı karbon elektrot yüzeyine modifiye edilerek TZ/(MgCo_2O_4)/GCE elektrotu üretilmiştir. Üretilen sensör ile TZ'nin tespiti için SWV ve DPV teknikleri uygulanmış önerilen sensör yüzeyinin karakterizasyonu için ise toz X-ışını kırınımı (XRD), alan emisyon taramalı elektron mikroskobu (FESEM), Fourier dönüşümü kızılötesi spektrometrisi (FTIR) ve X-ışını fotoelektron spektroskopisi (XPS) yöntemleri uygulanmıştır. Elde edilen sonuçlar sensörün geniş bir lineer aralık ($0.5\text{--}1415.8\text{ }\mu\text{M}$) sergilediğini ve yüksek hassasiyet sergilediğini göstermiştir [193]. Ticari olarak temin edilen Klorpromazin (CZP) tespitinde ilk kez 1 boyutlu nanoyapılı kalay tungstat($\beta\text{-SnWO}_4$) sonokimyasal yolla sentezlenmiştir. $\beta\text{-SnWO}_4$ camsı karbon elektrot yüzeyine modifiye edilerek 1D-($\beta\text{-SnWO}_4$)/GCE modifiye elektrotu üretilmiştir. 1D-($\beta\text{-SnWO}_4$)/GCE elektrotu ile XRD, FTIR, SEM, EDS, ve XPS analizleri gibi farklı spektroskopik tekniklerle CZP'nin kristalografik yapısı, yüzey topolojisi, element bileşimleri ve dağılımları ve iyonik halleri analiz edilmiştir. Daha öncesinde bildirilen başka bir çalışma olmadığından önerilen sensör başarıyla uygulanabilirlik göstermiştir [194]. Olanzapin (OLZ)'nin elektrokimyasal tayini için manganezoksit nanopartikülleri (MnO_2NPs) elektrobiriktirme yöntemi ile camsı karbon elektrot(GCE) yüzeyine modifiye edilmiştir. SEM ve X-ışını kırınımı ile MnO_2NPs 'in nano ve kristal yapısı aydınlatılmıştır. Yalın elektrotla karşılaştırıldığında, üretilen MnO_2NPs /GCE elektrotu pH 6,0'luk bir fosfat tampon çözeltisinde OLZ'ye karşı gelişmiş elektrokimyasal aktivite göstermiştir. Üretilen elektrot, 2,27 nM algılama limiti ile $1,0 \times 10^{-7}$ / $2,3 \times 10^{-5}\text{ M}$ aralığında doğrusallık OLZ'nin tespitinde hassas, seçici ve doğru olarak başarıyla çalışmıştır

[195]. OLZ'nin tespit edilmesine yönelik yapılan bir diğer çalışmada düşük miktarların belirlenebilmesi için amperometrik yöntemler tercih edilmiştir. Bunun için CdS-QDs/MWCNT'ler ile modifiye edilmiş Au elektrotun yüzeyinde bisfosforamidat türevinin (BMBPBP) immobilize edilmesiyle yeni bir sensör tasarlanmıştır. Tasarlanan sensör pH 2-12 aralığında tekrarlanabilir aktivite göstermiştir. Sonuçlar, CdS-QDs/MWCNT'ler üzerine immobilize edilmiş BMBPBP'nin OLZ'nin oksidasyonuna karşı iyi bir elektrokatalitik aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. BMBPBP ile modifiye edilmiş elektrodun tespit limiti, hassasiyeti ve lineer konsantrasyon aralığı farklı matrislere sahip gerçek numunelerde OLZ'nin voltammetrik tayini için kullanılabilir olduğunu göstermiştir [196]. Farmasötik numune ve biyolojik sıvılarda Haloperidol (Hlp)'ün tespit edilmesi için Fe_3O_4 nanopartikülleri ile dekore edilmiş çok duvarlı karbon nanotüpler (MWCNT) hazırlanmıştır. Elde edilen Fe_3O_4 /MWCNT elektrot yüzeyinin yapısal özellikleri taramalı elektron mikroskobu (SEM) ve empedeans spektroskopisi ile analiz edilmiştir. Kare dalga voltametrisi ile voltamogramları kaydedilmiştir. Hlp için SWV voltamogram pik akımları $1,2 \times 10^{-3}$ -0,52 ve $6,5 \times 10^{-4}$ -0,52 değerleri arasında doğrusal artış göstermiştir. Üretilen sensör Hlp'ün miktar analizinde yüksek hassasiyet, tekrarlanabilirlik ve stabitile göstermiştir [197]. Haloperidol'ün insan kan plazmasında tespiti için tercih edilen bir diğer elektrokimyasal yöntem sıvı kromatografi tekniği olmuştur. Bunun için ilk olarak farklı dozlarda Hlp pentan içerisinde %10'luk metil klorür ile ekstraksiyon işlemine tabi tutulmuştur. Hazırlanan numunelere 40°C'de +0,95V'ta sıvı kromatografi tekniği uygulanmıştır. Elde edilen grafik eğrisi 1,0-15 ng/mL değerleri arasında doğrusallık göstermiştir. Yöntem uygulanabilirlik göstermesine rağmen birden fazla ilaç analizinde yetersiz kalmıştır [198]. Distoni, anormal, genellikle tekrarlayan hareketlere, duruşlara veya her ikisine birden neden olan sürekli veya aralıklı kas kasılmaları ile karakterize nörolojik bir hareket bozukluğudur. Distoniye neden olan dopamin reseptörlerinin bloke edilmesi için Hlp sıklıkla kullanılan bir antipsikotik ilaçtır. Hlp tedavisinin doğrusallığını belirlemek için her genotipten fareler 10 aylık olmalarından itibaren 1mg dozlarda Hlp ile muamele edilmiştir. Fareler yükseltilmiş ışın tedavisi, rotarod, katalepsi ve açık alan aktivitesi gibi bir dizi motor testine tabi tutulmuştur. Test sırasında kaydedilen veriler, piyasada bulunan yazılım (Activity Monitor 5.1, Med Associates) kullanılarak seans sonrası analizlerde puanlanmıştır. Hlp aktivitesi voltametri ve SEM ile görüntülenmiştir. Elde edilen sonuçlar Hlp'ün dopamin reseptörlerini baskıladığını göstermiştir [199]. Haloperidolün dopamin reseptörlerini nasıl etkilediğini gözlemlemek için moleküler baskılı polimerler (MIP) ve kuvars kristal mikro terazi(QCM) tercih edilmiştir. MIP ve QCM kullanılarak dopamin D1 reseptörünün (D1R) agonist ve antagonistinin bağlanma aktivitesi belirlenmiştir. Bunun için haloperidol ile tedavi edilen deney

farelerinin hipotalamusundan türetilen dopamin reseptörlerine 2:3:12 döndürme oranında *N*-vinilpirolidon:*N,N'*-(1,2-dihidroksietilen)*bis*-akrilamidden oluşan bir oligomer film baskılanmıştır. MIP-QCM ile baskılanan filmler 5,9–47,2 μ M konsantrasyon aralığında 100–1200 Hz frekans aralığında voltametrik olarak analiz edilmiştir. Analizler sonucunda haloperidolün dopamin reseptörlerine iyi bir şekilde bağlanarak etki ettiğini göstermiştir. Tercih edilen MIP-QCM sensörü nörofizyolojiyi anlamak için iyi bir sensör olarak literatüre kazandırılmıştır [200]. Haloperidolün dopamin reseptörlerinin nasıl etkilediğini gözlemlemek için yapılan bir diğer çalışmada yüksek performanslı bir sıvı kromatografi sistemi (HPLC) tercih edilmiştir. Deney aşamasında Shizuoka, Japonya Inc'den temin edilen erkek farelere belirli aralık ve konsantrasyonlar da haloperidol tedavisi uygulanmıştır. Strese maruz bırakılan ve sonrasında tedavi edilen farelerin dopamin seviyeleri SEM ile görüntülenmiştir. HPLC analizi için bir Ag/AgCl referans elektroduna karşı +450 mV'ye ayarlanmış bir çalışma elektrodu WE-3G (grafit) tercih edilmiştir. Geçiş fazı olarak 100 mM amonyum asetat tamponu (pH 6,0), 134 μ M EDTA-2Na, 30 mM sodyum sülfat ve %30 (v/v) metanol kullanılmıştır. HPLC analiz sonuçları istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir [201]. Haloperidol tabletlerinin kantitatif olarak analiz edilebilmesi için dansitometrik yüksek performanslı ince tabaka kromatografisi (HTLC) yöntemi geliştirilmiştir. Kromatografik ayırma, bir aseton-kloroform karışımı kullanılarak önceden kaplanmış silika jel F 254 HPTLC plakaları üzerinde gerçekleştirilmiştir. HTLC için 254 nm dalga boyu kullanılmıştır. Yöntem, 0,999'luk bir belirleme katsayısı ile 10–100 ng/ μ L aralığında doğruluk göstermiştir. 0,89-2,71 ng/ μ L arasında Hlp analizlenmiştir. Bu yöntem, HPLC ölçümleriyle karşılaştırma da dahil olmak üzere gerçek farmasötik numunelerde haloperidolü ölçmek için başarıyla uygulanmıştır. Aynı zamanda yöntemin tabletlerdeki haloperidolün kantitatif tayini için iyi bir kesinlik ve doğruluğa sahip, hızlı ve spesifik olduğu bildirilmiştir [202]. Şizofreni hastalarının biyolojik numunelerinde haloperidolün belirlenebilmesi için moleküler baskılanmış polimer sentezi için kovalent olmayan çökeltme polimerizasyonu yöntemi kullanılmıştır. Bu çalışmada, kloroform bir progen çözücü olarak kullanılmış ve uygun kalıp ve çapraz bağlayıcı oranı dikkate alınarak tek tip MIP nanoparçacıkları basitçe elde edilmiştir. SEM, MIP nanoparçacıklarının morfolojisini incelemek için kullanılmıştır. SEM görüntüleri, parçacıkların küresel şeklini ve 100 nm'den daha küçük bir çapa sahip olduğunu göstermiştir. MIP nanoparçacıkları, bağlanma tahlillerini iyileştirmek ve biyolojik numunelerde Hlp'ün ekstraksiyonu için kullanılmıştır. Haloperidolün baskılı polimerler üzerinde başarılı bir şekilde paketlenip paketlenmediğini belirlemek için ilacın FT-IR spektrumları, MIP ve NIP kullanılmıştır. 3100–3500 cm^{-1} dalga boyunda Hlp en yüksek pik akımı sergilemiştir. Önerilen yöntem matris etkisinin olmaması,

düşük organik çözücü tüketimi, çevre dostu, güvenli, sadelik, seçicilik gibi önemli özellikleriyle biyolojik numunelerde Hlp'ün belirlenmesi için avantajlı bir yöntem olmuştur [203]. Aynı anda birden fazla antipsikotik ilacın belirlenmesi için farelerin beyin dokusunda OLZ, RISP, 9-OH RISP, HAL, CLOZ ve ZIP antipsikotiklerinin eş zamanlı tayini için basit, spesifik, güvenilir ve hassas bir LC-MS/MS analitik yöntemi geliştirilmiş ve doğrulanmıştır. Bu yöntem, geniş bir lineer aralık ve OLZ, RISP, 9-OH RISP ve CLOZ için 0,208 ng/g ve HAL ve ZIP için 0,416 ng/gL LOQ sağlamıştır. Düşük matriks etkileri ve yüksek geri kazanım ile 0.20 mL fare beyin homojenatı için sıvı-sıvı ekstraksiyon numune hazırlama tekniği kullanılmıştır. Yöntem, farelerde antipsikotik ilaçların kronik tedavisinin etkisini incelemek için başarıyla uygulanmıştır. Antipsikotik ilaçların beyindeki kalıcılığı, dağılımı ve yan etkilerinin yanı sıra uzun vadeli etkilerini açıklamak için yöntem başarıyla uygulanabilirlik göstermiştir [204]. Haloperidol ve bromperidolün eş zamanlı tayini için otomatik kolon değiştirmeli yüksek performanslı sıvı kromatografisi tercih edilmiştir. Bunun için kloroform-heksan (30:70 (h/h)) test bileşiği olarak kullanılmıştır. Mobil faz olarak fosfat tamponu (0.02 M, pH 4,6), perklorik asit (%60) ve asetonitril (54:1:45 (v/v)) kullanılmıştır. Mobil fazlar kolona 0,6 mL olarak dakika/akış hızında verilmiştir. UV dedektörü kullanılarak tepe pik akımı 215 nm olarak ölçülmüştür. Yöntem, 1–100 ng/mL konsantrasyon aralığında doğrusallık göstermiştir. Haloperidol, indirgenmiş haloperidol, bromperidol ve indirgenmiş bromperidol için gün içi katsayı varyasyonları (CV'ler) sırasıyla %2.5, %3.1, %2.4 ve %2.5 olarak belirlenmiştir. Bağlı hatalar -5 ile %10 arasında değişim göstermiştir. Tercih edilen yöntem özellikle hem haloperidol hem de bromperidol alan hastalarda farmakokinetik çalışmalar ve terapötik ilaç izleme için başarıyla uygulanabilirlik göstermiştir [205]. Yapılan literatür taraması sonucunda Hlp ve benzeri ilaçların izlenmesi ve tespitinde geliştirilen yöntemler çoklu işlem basamakları, ön çalışma gerektirmeleri, maliyetli ve yavaş olmaları, aynı anda birden farklı ilacı izlemekte yetersiz olmaları, yüksek hassasiyet gösterememeleri gibi dezavantajları sebebiyle yeni yöntemlerin geliştirilmesine olan ihtiyacı artırmıştır. Bu tez çalışmasında tasarlanan $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT/GCE}$ yüzeyin yenilikçi olması, yapısında bulunan metal oksit ve bentonit bileşenlerinin uyumuyla daha yüksek verim elde edilmesi bu yüzeyin sensör olarak uygulanabilirliği bakımından literatürler de sunulanlara kıyasla daha üstün performans sergilediğini göstermiştir.

BÖLÜM 4

MATERYAL VE METOD

4.1 Kimyasal Maddeler

Tezin deneysel çalışmaları sırasında kullanılan kimyasal maddeler ilgili firmalardan temin edilip; herhangi bir işlem uygulanmadan kullanıldı. Tablo 4.1’de sıralanan kimyasal maddelerin yanı sıra pH metrenin kalibre edilmesi için pH 4,0; 7,0 ve 10,0 olan ticari tampon çözeltiler kullanıldı.

Tablo 4.1. Kullanılan Kimyasalların Listesi

KİMYASALIN ADI	KİMYASALIN FORMÜLÜ	MARKA
Potasyum Ferrisiyanür	$K_3Fe[CN]_6$	Acros Organics
Ferrosen	$(C_2H_5)_2Fe$	Aldrich
Tetrabutilamonyum tetrafloroborat	$C_{16}H_{36}BF_4N$	Aldrich
Asetonitril	C_2H_3	Aldrich
Borik Asit	H_3BO_3	Merck
Asetik Asit	CH_3COOH	Merck
Fosforik Asit	H_3PO_4	Merck
Nitrik Asit	HNO_3	Merck
Potasyum Klorür	KCl	Aklar Kimya
Sodyum Asetat	NaAc	Merck
Potasyum Dihidrojen Fosfat	KH_2PO_4	Merck
Disodyum Monohidrojen Fosfat Dodekahidrat	$HNa_2O_4P.12H_2O$	Sigma Aldrich
Amonyum Klorür	NH_4Cl	Sigma Aldrich

Amonyak	NH_3	Merck
Laktoz	$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11}$	Enka
Tartarik asit	$\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$	Reidel
Holmiyum (III) oksit Nanopartiküller	Ho_2O_3 NPs	Sigma Aldrich
Bentonit	$(\text{Na,Ca})(\text{Al,Mg})_6(\text{Si}_4\text{O}_{10})_3(\text{O H})_6\text{nH}_2\text{O}$	Sigma Aldrich
Ürik Asit	$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3$	Merck
Askorbik Asit	$\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6$	Merck
Sitrik Asit	$\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$	Sigma
Üre	$\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}$	Sigma
Sükroz	$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11}$	Himedia
Haloperidol	$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClFNO}_2$	Sigma
Hidroklorik Asit	HCl	Merck
Sodyum Hidroksit	NaOH	Sigma Aldrich
Ticari Kan Serumu		Seronorm Human, high (serum control for clinical chemistry)

4.2 Kullanılan Cihazlar

Kare dalga voltametri (SWV) ve dönüşümlü voltametri (CV) gibi elektrokimyasal ölçümler, bir Gamry Interface 1000B Potentiostat/Galvanostat/Zra analizör (Gamry Instruments, USA) ile oda sıcaklığında gerçekleştirildi. Geleneksel üç elektrotlu sistemde sırasıyla çalışma, karşıt ve referans elektrot olarak $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT/GCE}$, platin tel (0,5 mm) ve Ag/AgCl (doygun KCl) (BASi model MF-2052) kullanıldı. Kullanılan kimyasal maddeler analitik duyarlı bir terazi (Shimadzu AUX220 Analytical Balance) ile tartıldı. Taramalı elektron mikroskobu (SEM,

Hitachi TM3030Plus) üretilen nanokompozitlerin yüzey morfolojilerini, element bileşimini (EDX) ve element haritalamasını saptamak için kullanıldı. Ayrıca Fourier transform kızılötesi spektrumları (FT-IR) Perkin Elmer Spectrum 100 spektrofotometre ile kaydedildi. Deneysel süreç boyunca kullanılan tüm sulu çözeltilerin hazırlanması için 18,04 M Ω cm dirençli millipore (ultra saf) su Merck tabanlı bir Milli-Q su arıtma sisteminden toplandı. Elektrokimyasal ölçümlerden önce, elektrokimyasal hücredeki çözeltiden oksijeni uzaklaştırmak için destek elektrolit olarak kullanılan fosfat tampon çözeltilerinden (PBS, 0,1M pH 8,0) %99 saflıkta nitrojen gazı en az 5 dakika geçirildi. pH ölçümlerinde Thermo Scientific Orion 4 Star markalı cihaz kullanıldı. Kullanılan cihazların kalibrasyonları gerektiğinde ve düzenli aralıklarla yapıldı.



4.3 Çözeltilerin Hazırlanması

4.3.1 Ferrisiyanür Çözeltilisinin Hazırlanması: 5mM'lık 50 mL potasyum ferrisiyanür çözeltisi için; 0,0825 g potasyum ferrisiyanür, (Molekül Ağırlığı: 330 g/mol) alındı ve britton rabinson çözeltisi ile 50 mL'ye tamamlandı.

4.3.2 Ferrosen Çözeltilisinin Hazırlanması: 1mM'lık 50 mL ferrosen (Molekül Ağırlığı: 186 g/mol) için, 0,0093g ferrosen alınarak 0,1M'lık tetrabutilamonyum tetrafloroborat çözeltisi ile 50 mL'ye tamamlandı.

4.3.3 Ferrisiyanür-Ferrosiyanür Çözeltisi: 0,0165 g potasyum ferrisiyanür ve 0,0211 g potasyum ferrosiyanür karışımının, 0,1 M potasyum klorür çözeltisi ile 50 mL'ye tamamlanmasıyla hazırlandı.

4.3.4 Fosfat Tampon Çözeltisi (PBS): 2,051 g sodyum asetat, 3,4023 g potasyum dihidrojen fosfat, 8,9095 g disodyum monohidrojen fosfat dodekahidrat ve 3,723 g potasyum klorürün 500 mL'ye saf su ile tamamlanmasıyla hazırlandı. İstenilen pH değerlerine 0,1 M'lık sodyum hidroksit ve hidroklorik asit çözeltilerinin ilaveleri yapılarak ayarlandı.

4.3.5 Britton Rabinson (BR) Tamponu: 0,572 mL saf asetat, 0,61 g borik asit, 0,67 mL %85'lik fosforik asit, 0,36 g potasyum klorürün 250 mL'ye ultra saf su ile tamamlanmasıyla hazırlandı.

4.3.6 Tetrabutilamonyum Tetrafloroborat (TBATFB) Çözeltisi: 32,928 g tetrabutilamonyum tetrafloroboratın asetonitril ile 1 L'ye tamamlanmasıyla hazırlandı.

4.3.7 Haloperidol Çözeltilisinin Hazırlanması: Haloperidol 0,1 M nitrik asit içerisinde çözülerek. 50 mL'ye ultra saf su ile tamamlandı.

4.4 Ürün ve Kan Serum Numunelerinin Hazırlanması

4.4.1 Ürün Örneği: Ticari olarak alınan ürün örneğinin 2,0 mL'si alınarak pH 8,0 PBS ile 15,0 mL'ye tamamlandı.

4.4.2 Kan serumu Örneği: Temini ticari olarak yapılan insan kan serumundan (Seronorm Human, high (serum control for clinical chemistry), SERO203005-10x5mL)) 2 mL alınarak 10 mL'ye pH 8,0 PBS ile tamamlandı.

4.4.3 Haloperidol Tabletlerin Hazırlanması: 4 adet Hlp tablet toz hale getirildikten sonra 25 mL ultra saf suda sonike edilerek hazırlandı.

4.5 Holmiyum Katkılı Bentonit Nanokompozitinin Hazırlanması

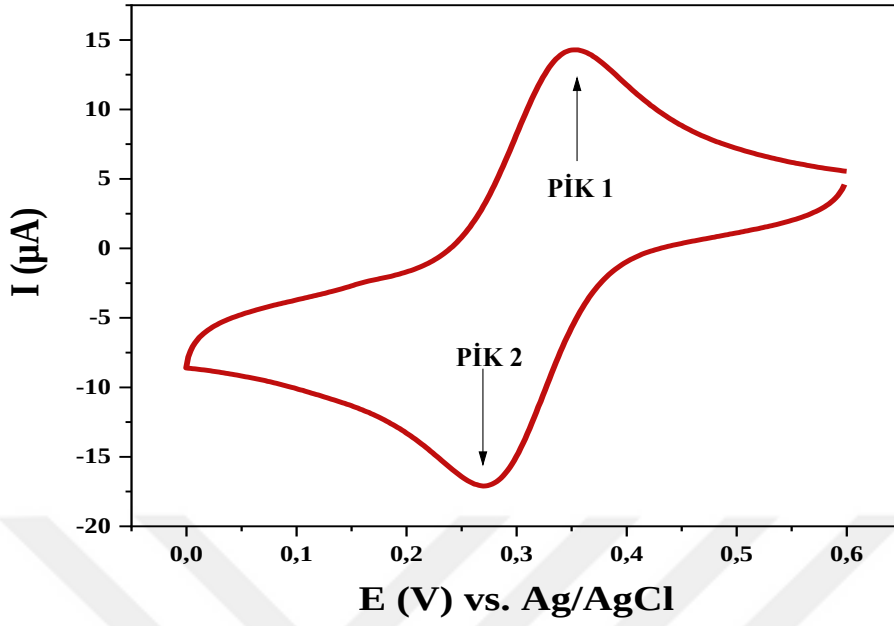
Bentonit (BNT: $\text{Si}_8\text{Al}_4\text{O}_4(\text{OH})_4\text{H}_2\text{O}$) kil yapısına Ho_2O_3 nanopartiküllerinin katkılama işlemi sonokimyasal yöntem ile gerçekleştirildi. $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs}$:BNT örnekleri 1,0 g olacak şekilde %1,0, %3,0, %5,0 ve %7,0 katkılama oranlarında tartıldı. Tartım sonucunda beherlere alınan $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs}$:BNT toz karışımlarına 20'şer mL ultra saf su ilave edilerek 30 dakika boyunca sonokimyasal işlem uygulandı. %1,0, %3,0, %5,0 ve %7,0 katkılama oranlarında hazırlanan $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs}$ katkılı BNT örnekleri sıcaklığı 200°C 'ye ayarlanmış fırında 4 saat kurutuldu. Toz halinde elde edilen örnekler agat havanda öğütülerek toz taneciklerinin iyice ayrıştırılması sağlandı.

Tablo 4.2. Katkılama işleminde kullanılan bileşikler ve miktarları

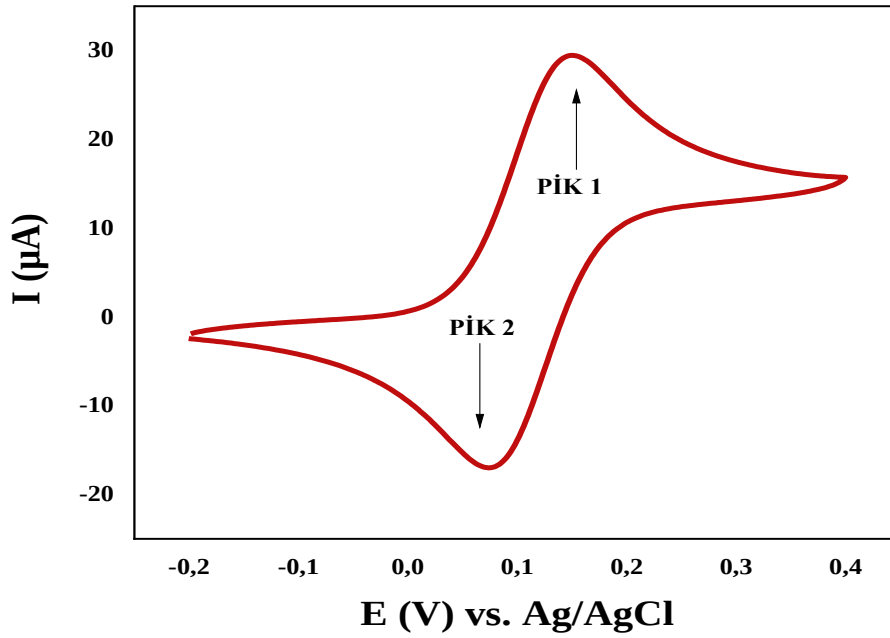
	x=0,01	x=0,03	x=0,05	x=0,07
BNT ($M_A=180,01$ g/mol)	0,9894	0,9685	0,9476	0,9267
$\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs}$ ($M_A=377,86$ g/mol)	0,0105	0,0314	0,0523	0,0734

4.6 Çalışma Elektrodunun Temizlenmesi

Yüzey modifikasyonu işleminden önce elektrot yüzeyinin temizlenmesi, saflaştırılması önemli bir işlemdir. Çünkü elektrot yüzeyinin pürüzsüz şekilde temizlenmemesi sonucunda elde edilen voltamogramlarda görülen pik potansiyellerinde negatif veya pozitif yönde kaymalar meydana gelebilir. Bunu gidermek için elektrot yüzeyinin temizlenmesi önem arz eder. Temizleme işlemi için ilk olarak camsı karbon elektrot (GCE) saf sudan geçirildi ve ardından kadife kaplı zemindeki $0,3\ \mu\text{m}$ alümina bulamacında dairesel hareketler ile saat yönünde zımparalandı. Elektrot yüzeyindeki alüminalar saf su ile yıkanarak arındırıldı. Daha sonra elektrot yüzeyi $0,05\ \mu\text{m}$ alümina ile zımparalandı ve yeniden saf su ile alüminadan arındırıldı. Alümina ile yüzeyi parlatılan elektrotlar daha sonra 2'şer dakika olmak üzere asetonitril ve saf suda sonike edilerek tamamen kalıntılardan arındırıldı. Bu prosedür ile temizlenen GCE'lerin performans özelliklerinin ve temizliğinin test edilmesi amacıyla ilk olarak 1,0 mM ferrosen çözeltisinde Ag/AgNO_3 referans elektroda karşı daha sonra ise 1,0 mM ferrisiyanür çözeltisinde $\text{Ag}/\text{AgCl}/\text{KCl}$ (doy) referans elektroda karşı dönüşümlü voltamogramları kaydedildi. (Şekil 4.1 ve Şekil 4.2). Redoks reaksiyonlarına ait piklerin potansiyel farkları değerlendirilerek Tablo 4.3 ve Tablo 4.4'de verildi.



Şekil 4.1. 1,0 mM ferrisiyanür çözeltisinde Ag/AgCl(doy) referans elektroda karşı yalın GCE'un dönüşümlü voltamogramları



Şekil 4.2. 1,0 mM ferrosen çözeltisinde Ag/AgNO₃ referans elektroda karşı dönüşümlü voltamogramları

Tablo 4.3. Yalın GCE yüzeyin 1,0 mM ferrisiyanür çözeltisinde +0,6/0,0 V potansiyel aralığında 100 mV/s tarama hızında CV tekniği ile alınan voltamogram verileri

	AKIM (μ A)	POTANSİYEL(mV)	SİNYAL
PİK 1	14,24	347	2
PİK 2	-16,96	267	2

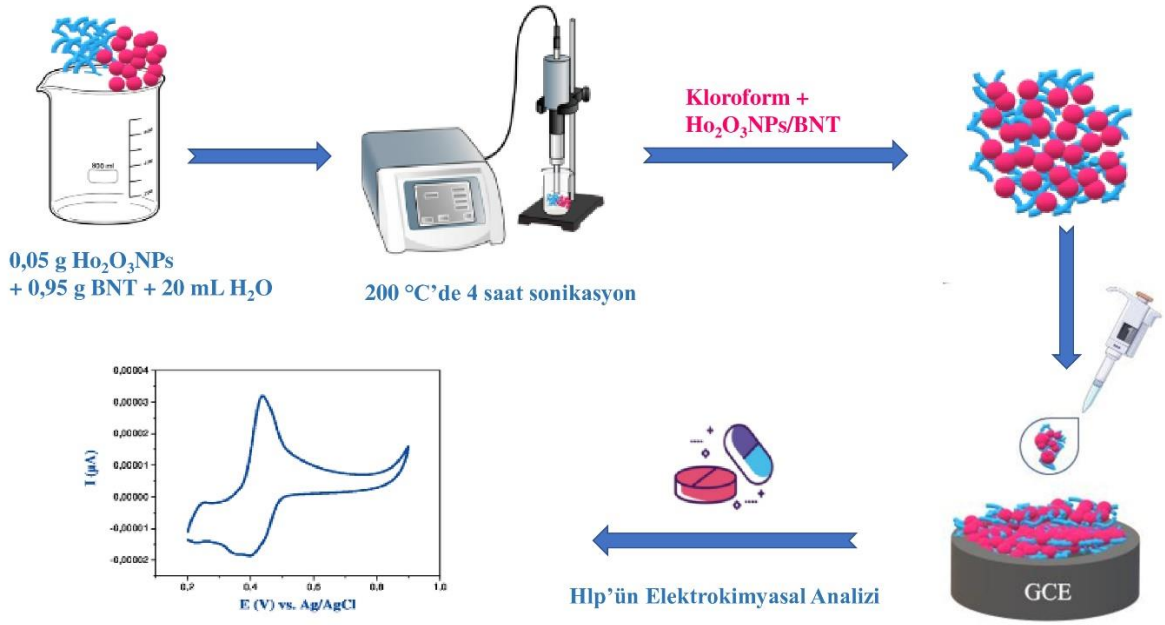
Tablo 4.4. Yalın GCE yüzeyin 1,0 mM ferrosen çözeltisinde -0,2/+0,4 V potansiyel aralığında 100 mV/s tarama hızında CV tekniği ile alınan voltamogram verileri

	AKIM (μ A)	POTANSİYEL(mV)	SİNYAL
PİK 1	29,44	147	2
PİK 2	-16,93	71	2

Tablo 4.3 ve Tablo 4.4'e ait ölçülen voltamogramlara ait pik potansiyellerinin farkı (ΔE_p) ferrosen ve ferrisiyanür çözeltileri için sırasıyla 76 mV ve 80 mV olarak kaydedildi. Pik akımı tarama hızının artmasıyla doğrusal oranda artarken; pik potansiyeli tarama hızından bağımsızdır [206]. Ayrıca tersinir bir elektrot tepkimesi için anodik pik gerilimi ile katodik pik gerilimi arasındaki fark $\Delta E_p = E_{pa} - E_{pc} \cong 0,059/n$ formülü ile verilir [207]. Hem anodik hem katodik problemlerde belirtilen tersinirlik sabiti temizlenmiş yalın GCE yüzeyin elektrokimyasal olarak aktif olduğunu ve hem referans hem de çalışma elektrotlarının doğru ve hassas bir şekilde çalıştığını gösterdi. Böylece çalışma elektrodu olarak kullanılması planlanan GCE'un, elektrokimyasal ölçümler için kullanılabilirliği sorunsuz bir şekilde uygulanabilirlik gösterdi.

4.6.1 Ho₂O₃NP's/BNT/GCE Yüzeyinin Hazırlanması

Sonokimyasal yolla elde edilen Ho₂O₃NP's/BNT nanokompozitin 10 mg'ı 5 mL kloroform içinde 45 dk sonikasyona tabi tutuldu. Kloroform içinde tamamen disper olan nanokompozit süspansiyonunun 5 μ L'si temizlenmiş GCE yüzeyine damlatılarak döküldü oda sıcaklığında kurutuldu ve pH 7,0 PBS içinde 1,0 V ile -1,0 V aralıkta dönüşümlü voltametri uygulanarak aktive edildi. Son olarak, Ho₂O₃NP's/BNT ile modifiye edilmiş elektroda (Ho₂O₃NP's/BNT/GCE) gevşek bir şekilde bağlanmış malzemelerin ayrılması için modifiye elektrot ultra saf su ile hafifçe durulandı. Önerilen elektroda ait şematik gösterim Şekil 4.3'te verilmiştir. Elektrokimyasal davranışlarını karşılaştırmak için, Ho₂O₃NP's ve BNT ile modifiye elektrotlarda (Ho₂O₃NP's/GCE ve BNT/GCE) benzer şekilde üretildi.



Şekil 4.3. Ho₂O₃NPs/BNT/GCE yüzeyinin hazırlanmasının şematik gösterimi

4.7 Ho₂O₃NPs/BNT Nanokompozitin Optimizasyonu

%1,0, %3,0, %5,0 ve %7,0 katkılama oranlarında sonokimyasal yolla hazırlanan nanokompozitlerin farklı miktarlardaki süspansiyonları ile GCE yüzeyleri modifiye edildi ve Hlp'ün elektrokimyasal tepkileri CV ile incelendi. Deneysel veriler % 0,5 katkılama oranının ve 5,0 µL süspansiyon miktarının optimum parametreler olması gerektiğini gösterdi.

4.8 Ho₂O₃NPs/BNT/GCE Sensörünün Elektrokimyasal Davranışlarının İncelenmesi

4.8.1 pH Etkisinin İncelenmesi

Ho₂O₃NPs/BNT/GCE yüzeyin pH etkisini incelemek için 0,2-0,9 V/s potansiyel aralığında 50 mV/s tarama hızında ve sırasıyla pH'ı 5,0; 6,0; 7,0; 8,0 ve 9,0 olan 0,1 M PBS çözeltilerinde CV tekniği ile voltamogramları alındı.

4.8.2 Tarama Hızı Etkisinin İncelenmesi

Ho₂O₃NPs/BNT/GCE yüzeyin tarama hızı etkisini incelemek için 0,1 M pH 8,0 PBS’de 25; 50; 75; 100; 125; 150; 175; 200; 225; 250; 275 mV/s tarama hızlarında CV tekniği ile voltamogramları alındı.

4.8.3 Ho₂O₃NPs/BNT/GCE Elektrokimyasal Sensörünün Yeniden Üretilirliği, Kararlılığı ve Tekrarlanabilirliği

Hlp’ün hassas tayini için geliştirilmiş olan voltametrik platformun (Ho₂O₃NPs/BNT/GCE) performansının değerlendirilebilmesi için optimum koşullarda yeniden üretilebilirlik, kararlılık ve tekrarlanabilirlik gibi performans kriterleri incelendi.

4.8.3.1 Yeniden Üretilirlik: Aynı koşullarda 4 farklı GCE kullanılarak 4 yeni Ho₂O₃NPs/BNT/GCE hazırlandı ve 5,0 µM Hlp içeren pH 8,0 PBS’de 50 mV tarama hızında CV tekniği ile voltamogramları kaydedildi.

4.8.3.2 Kararlılık: Ho₂O₃NPs/BNT/GCE sırasıyla pH 8,0 PBS’de 0 saat, 1, 2, 3, 4, 5 gün, 1 hafta, 2 hafta, 3 hafta ve 4 hafta süreyle bekletildi ardından oda sıcaklığında kurutuldu ve 50 mV tarama hızında voltamogramları kaydedildi. Ayrıca kullanım ömrü hakkında fikir edinilebilmesi amacıyla geliştirilen sensörün 20 kez art arda dönüşümlü voltamogramları alındı.

4.8.3.3 Tekrarlanabilirlik: Bir tane GCE hazırlanarak Ho₂O₃NPs/BNT/GCE elde edildi ve 5,0 µM Hlp içeren pH 8,0 PBS’de 50 mV tarama hızında 4 kez dönüşümlü voltamogramları alındı.

4.8.3.4 Girişim Etkisi: Üretilen Ho₂O₃NPs/BNT/GCE sensörünün seçiciliğinin tespiti için pH 8,0 PBS’de 5,0 µM Hlp çözeltileri ile birlikte biyolojik örneklerde daha yaygın olarak bulunan ve 100 kat daha konsantre girişim türlerini (laktoz, tartarik asit, ürik asit, askorbik asit, dopamin, glisin, sitrik asit, sukroz, üre, klopazapin ve risperidon) içeren çözeltiler hazırlandı. Hlp üzerinde girişim türlerinin tekli ve çoklu etkilerinin elektrokimyasal olarak tespit edilmesi için bu çözeltilerde dönüşümlü voltamogramları alındı.

4.9 Ho₂O₃NPs/BNT/GCE Elektrokimyasal Sensörü İle Gerçek Numunelerde Hedef Analit Haloperidolün Tayini

Üretilen Ho₂O₃NPs/BNT/GCE sensörünün tabletlerde, ticari olarak satın alınan insan kan serumu ve ürün numunelerinde Hlp tespitinde kullanımı için ilk olarak 4 adet tablet Hlp agat havanda toz haline getirildi ve 25 mL saf su içerisinde çözdürüldü ve 15 dakika boyunca sonike edildi. Hlp çözeltisi standart ekleme yöntemi ile tablet, insan kan ve ürün serumu örneklerine

sırasıyla 1,0, 3,0, 0,5 μ M olacak şekilde eklendi ve pH 8,0 PBS’de kare dalga voltametrisi ile her biri için ayrı ayrı voltamogramları alındı.



BÖLÜM 5

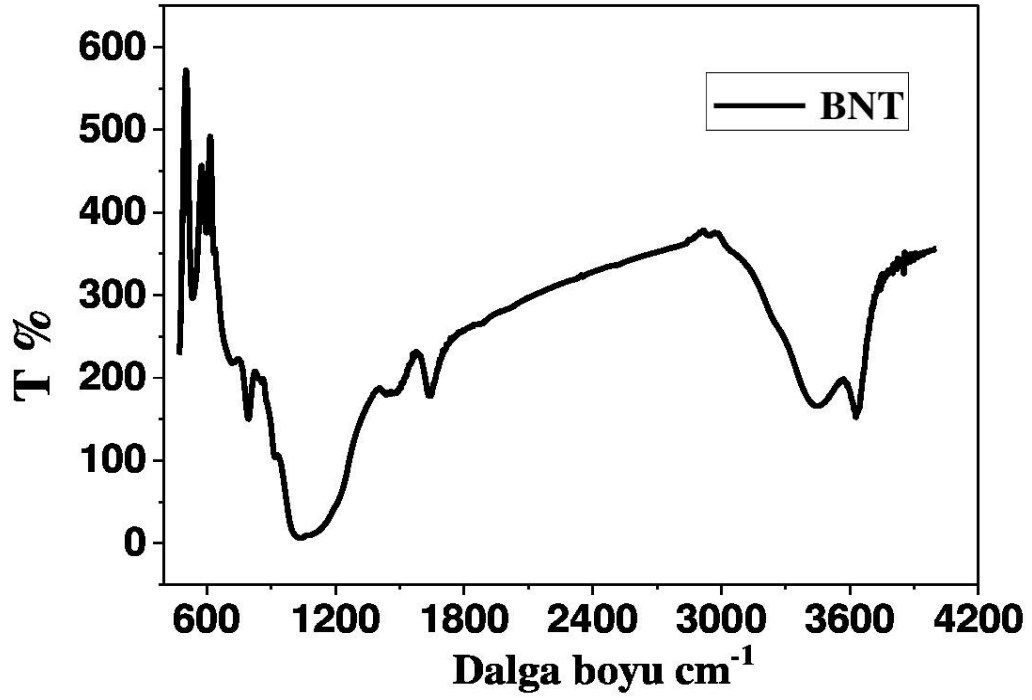
SONUÇ VE TARTIŞMA

Önerilen bu tez çalışmasında Hlp'ün elektrokimyasal analizi için BNT kil yapısına Ho_2O_3 nanopartiküllerinin sonokimyasal yaklaşım ile dekore edilmesiyle $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT}$ nanokompoziti elde edildi. BNT, Ho_2O_3 nanopartikülleri ve $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT}$ nanokompoziti yalın GCE yüzeyine immobilize edilerek, BNT/GCE, $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/GCE}$ ve $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{/BNT/GCE}$ modifiye elektrotlar üretildi. Elde edilen modifiye elektrot yüzeylerinin yapılarının aydınlatılması için SEM, EDX, FTIR ve CV teknikleri kullanıldı. Yapısı ve morfolojisi aydınlatılan yüzeylerin Hlp'e duyarlılığı CV tekniği ile incelendi ve en iyi voltametrik davranışı sergileyen $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT/GCE}$ elektrot bir nano elektrokimyasal sensör olarak önerildi. Önerilen elektrokimyasal sensör ($\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT/GCE}$) Hlp'ün tespitinde ve gerçek numunelere uygulanmasında kullanıldı ve sonuçlar kaydedildi.

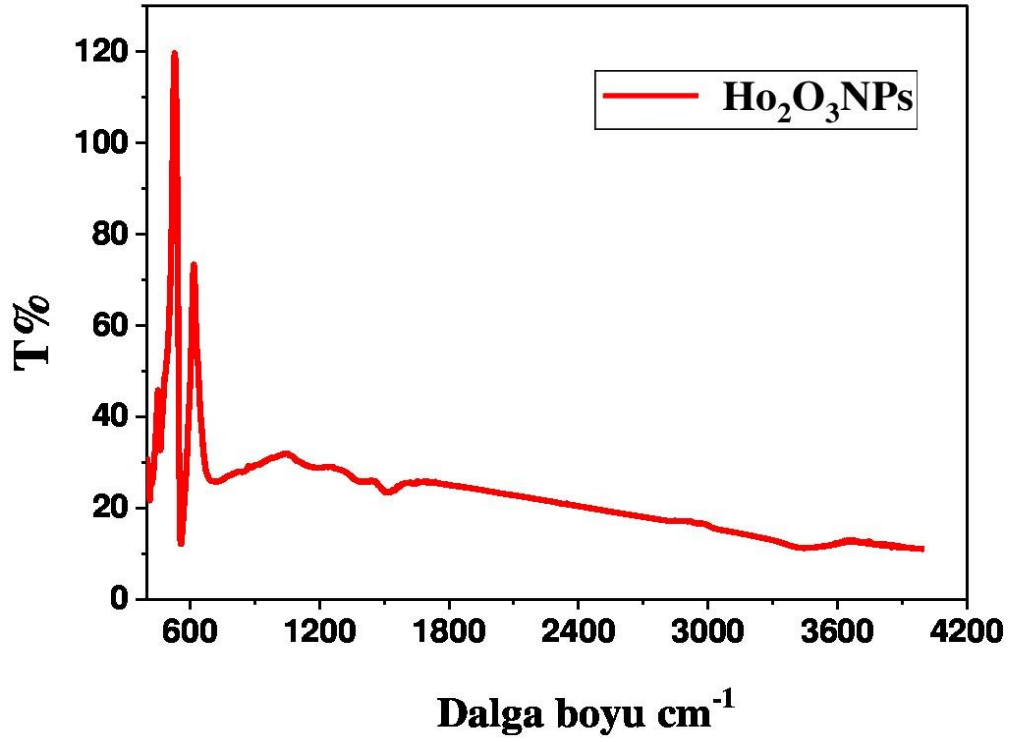
5.1 BNT, $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs}$ ve $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT}$ 'nin Karakterizasyonları

5.1.1 FTIR Spektrumları

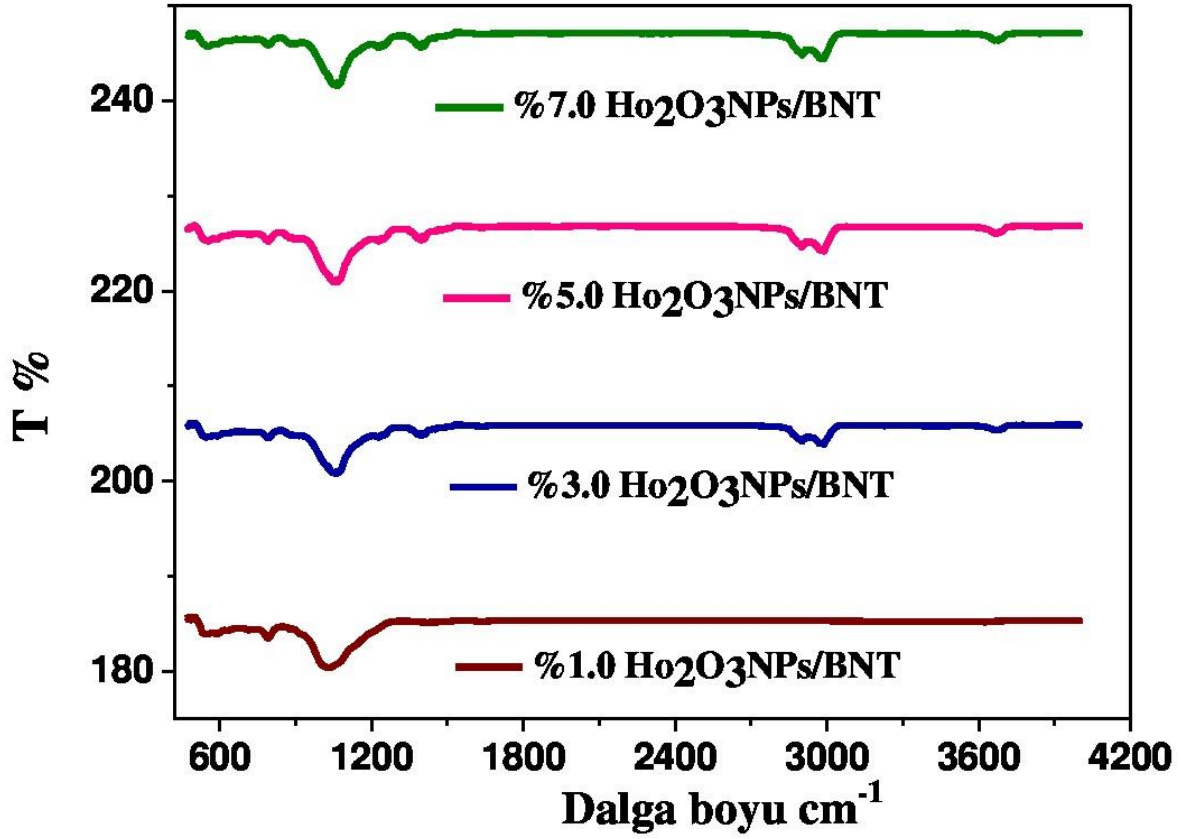
BNT, $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs}$ ve $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT}$ nanokompozitinin yapısal ve fonksiyonel bilgileri FTIR spektrumları ($400\text{-}4200\text{ cm}^{-1}$ dalga boyundaki) kullanılarak tanımlandı. Şekil 5.1, 3640, 1090, 912, 792, 605 ve 541 cm^{-1} dalga boylarında BNT'e ait absorpsiyon bantlarını sergilemektedir. Bu absorpsiyon bantları, BNT yapısındaki sırasıyla Al-Al-OH, Si-O (düzlem dışı), Al-Al-OH; Si-O; Al-O+Si-O (düzlem dışı) ve Al-O-Si bağlarının titreşimlerine atfedilebilir [208, 209]. Şekil 5.2'deki FTIR spektrumunda 554 cm^{-1} dalga boyunda gözlemlenen karakteristik holmiyumoksit bandı $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs}$ yapısındaki Ho-O titreşimine bağlanabilir [210]. Ayrıca deneysel bölümde açıklanan oranlarda hazırlanan $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT}$ nanokompozitlerine ait FTIR spektrumları Şekil 5.3'te sunuldu. Burada, BNT ve $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs}$ 'e ait tüm karakteristik absorpsiyon pikleri $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT}$ nanokompozitlerinde (özellikle %3,0, %5,0 ve %7,0 katkılama oranlarındaki nanokompozitlerde) de varlığını gösterdi. Bu sonuçlar, $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT}$ nanokompozitlerinin oluşumu için sonokimyasal yaklaşımla BNT yapısına $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs}$ 'in başarılı bir şekilde katkılандığını doğrulamaktadır.



Şekil 5.1. Bentonit'e ait FTIR spektrumları



Şekil 5.2. Ho₂O₃NPs'e ait FTIR spektrumları

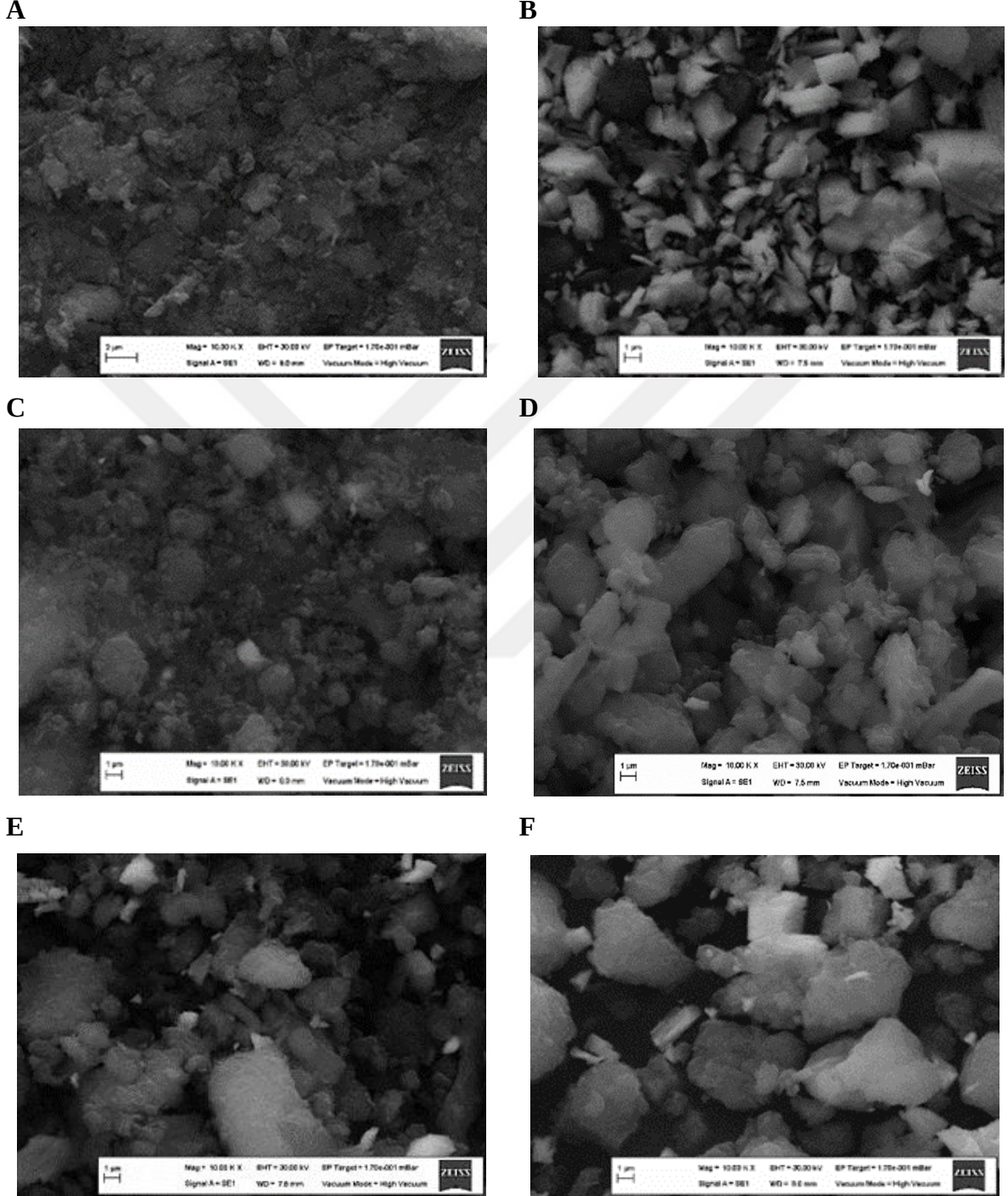


Şekil 5.3. Ho₂O₃NPs/BNT yüzeyine ait FTIR spektrumları

5.1.2 SEM Morfolojileri

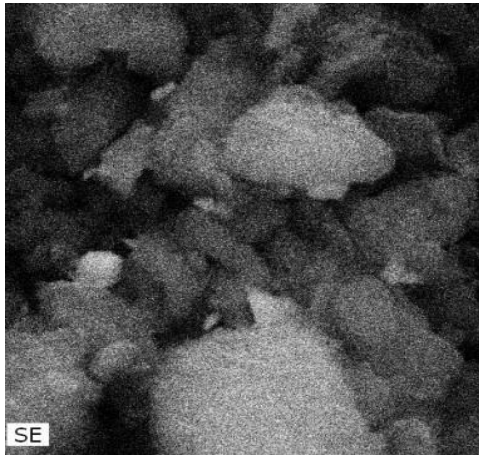
BNT, Ho₂O₃NPs ve farklı katkılama oranlarındaki Ho₂O₃NPs/BNT nankompozitlerinin morfolojileri SEM ile araştırıldı. Şekil.5.4.A incelendiğinde bentonitin tabakalı bir yapıya sahip olduğu [211] gözlemlendi. Ho₂O₃NPs için SEM görüntüsü üniform küresel nanoyapılarla birlikte daha çok üniform olmayan küresel nanoyapılar [212, 213] sergiledi (Şekil 5.4-B). Şekil 5.4.C-F ise Ho₂O₃NPs/BNT nankompozitler için BNT yapısına katkılanan Ho₂O₃NPs'in farklı dağılımlarından dolayı birbirlerinden farklı morfolojiler sergilediğini gösterdi. Bu sonuçlar, Ho₂O₃NPs'lerin BNT yapısına sonokimyasal yaklaşımla homojen bir şekilde katkıldığını göstermektedir. Ayrıca Şekil 5.5. , en iyi voltametrik davranışı sergileyen %5,0 oranında katkılanan Ho₂O₃NPs/BNT nankompozitin multi elementel dijital haritalama görüntülerini göstermektedir. Şekil 5.5.A Ho₂O₃NPs/BNT nanokompoziti, Şekil 5.5.B Ho₂O₃NPs/BNT nankompozitin yapısındaki tüm elementlerin dağılımlarını Şekil 5.5.C-I ise her bir elementin haritalanmasını göstermektedir. Burada, sonokimyasal yaklaşım ile Ho₂O₃NPs'in BNT yapısına homojen dağıldığı açıkça gözlenmektedir. Ayrıca %5,0 oranında katkılanan Ho₂O₃NPs/BNT nanokompozitin yapısındaki Ho, Ca, Si, Mg, O, Al, Na elementlerinin

varlığı EDX ile kaydedildi (Şekil 5.5 ve Tablo 5.1). EDX spektrumu, $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT}$ nanokompozitinin iyi bir saflıkta olduğunu doğrulayan, başka herhangi bir safsızlık olmaksızın yapısında Ho, Ca, Si, Mg, O, Al, Na elementlerinin varlığını doğruladı.

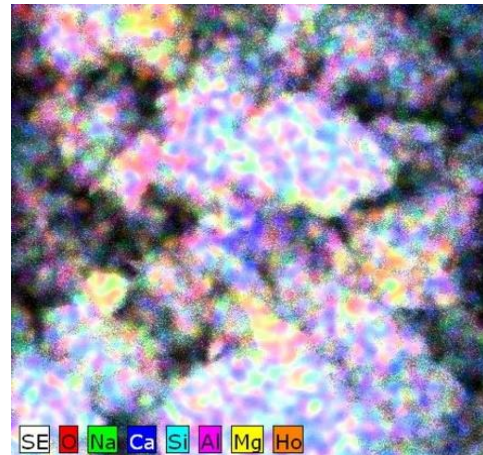


Şekil 5.4. $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT}$ nanokompozitlerinin morfolojilerinin SEM görüntüleri A) Bentonit B) $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs}$ C-F) farklı katkılama oranlarına sahip $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT}$ nanokompozitlerinin SEM görüntüleri

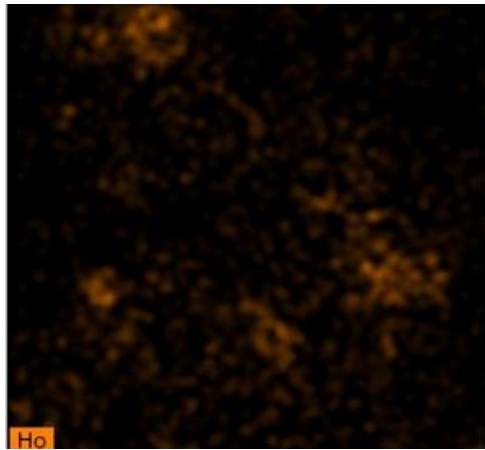
A



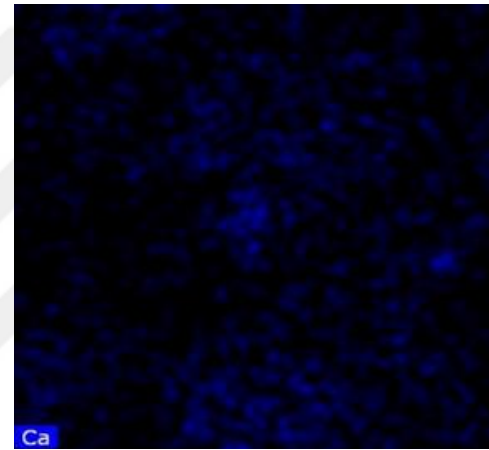
B



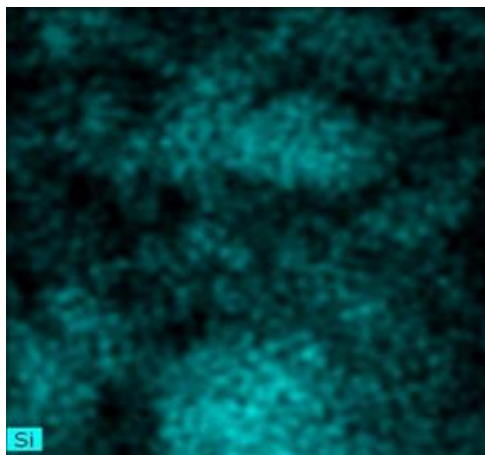
C



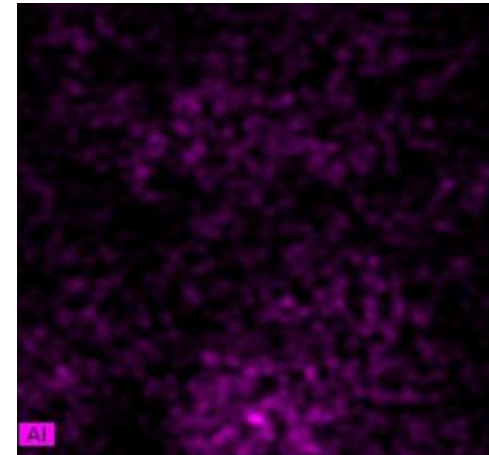
D

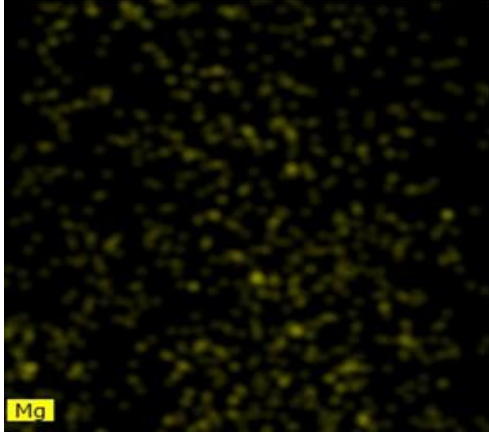
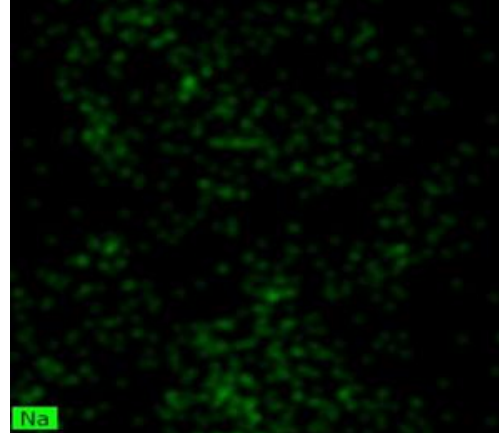
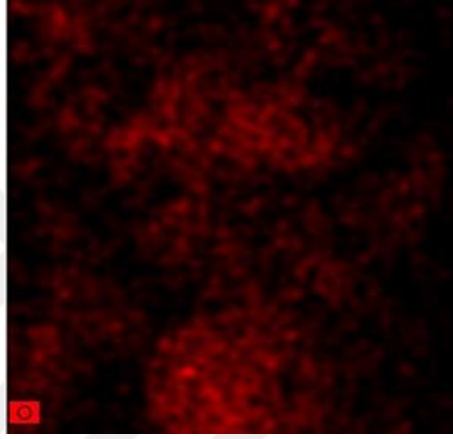


E

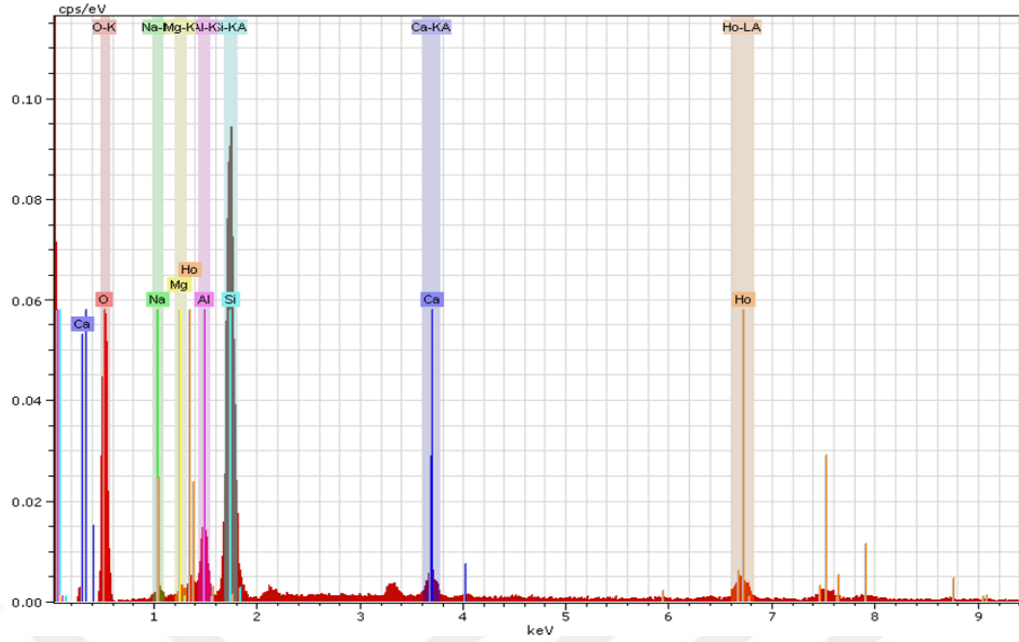


F



G**H****I**

Şekil 5.5. %5,0 oranında katkılanan $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT}$ nanokompozitin multi elementel dijital haritalama görüntüleri A) $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT}$ kompoziti B) $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT}$ nanokompozitin yapısındaki tüm elementlerin dağılımları C) Ho, D) Ca, E) Si, F) Al, G) Mg, H) Na, I) O elementlerinin haritalanması



Şekil 5.6. Ho₂O₃NPs/BNT nanokompozitinin SEM-EDX spektrumları

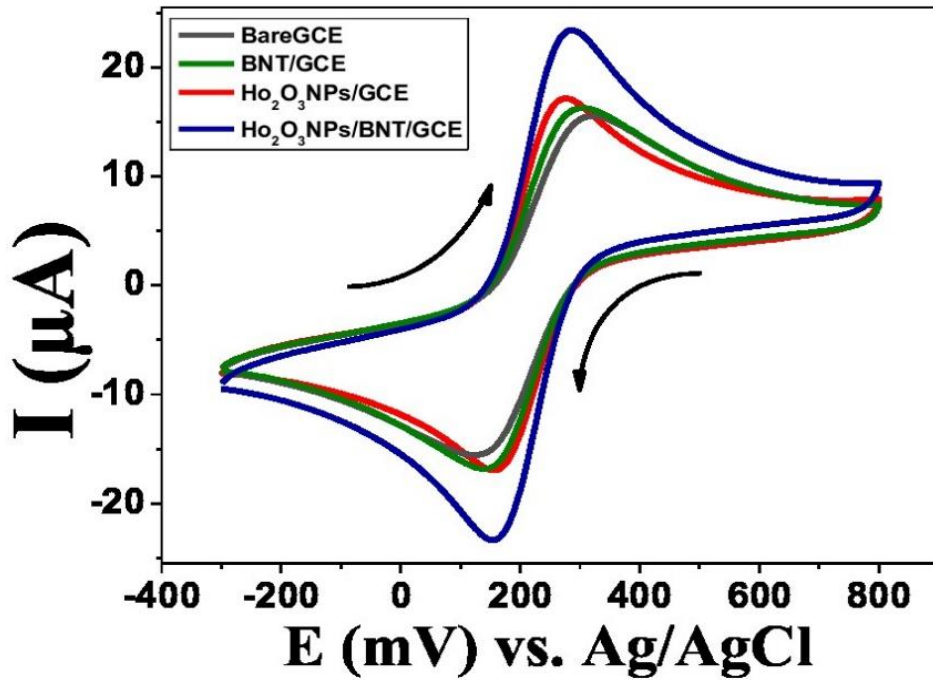
Tablo 5.1. %5,0 oranında katkılanan Ho₂O₃NPs/BNT nanokompozitin yapısında bulunan Ho, Ca, Si, Mg, O, Al ve Na elementlerinin EDX verileri

Element	Gruplar	Derişim C(wt.%)	Derişim C(wt.%)	Atomik C(wt.%)	Hata
Si	K	22,03	28,05	21,99	1,0
Ho	L	10,32	13,13	1,75	0,3
Al	K	3,95	5,03	4,10	0,2
Ca	K	1,47	1,87	1,03	0,1
Mg	K	0,49	0,63	0,57	0,1
Na	K	0,04	0,05	0,05	0,1
O	K	40,24	51,23	70,50	4,7
Toplam	78,54	100,0	100,0		

5.1.3 Dönüşümlü Voltamogramlar

Modifiye elektrotların performanslarını araştırmak için, yalın GCE, BNT/GCE, Ho₂O₃NPs/GCE ve Ho₂O₃NPs/BNT/GCE'ların, 5 mM ferri-ferrosiyandır çözeltisinde CV voltamogramları kaydedildi. Modifiye elektrotların elektrokimyasal performansları, redoks pik akımları ve pik potansiyelleri karşılaştırılarak değerlendirildi. Şekil 5.7'den, yalın GCE için Fe²⁺/Fe³⁺ çiftinin redoks pik akımının en küçük olduğu, BNT/GCE, Ho₂O₃NPs/GCE'nin redoks pik akımlarının yalın GCE'unkinden biraz daha yüksek olduğu fark edilebilir. Bu, BNT'in ve Ho₂O₃NPs'in redoks reaksiyonu üzerinde katalitik bir etkiye sahip olduğunu gösterir. Ayrıca, Ho₂O₃NPs/BNT/GCE'un pik akımının diğer elektrotlara kıyasla en büyük olduğu gözlenmektedir. Parçacık boyutu ne kadar küçükse, aktif yüzey alanı o kadar büyük, elektron

transfer yeteneği o kadar iyi ve iletkenlik o kadar gldr [214]. $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT}$ nanokompozit $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ çiftleri için çok iyi elektrokatalitik yeteneğe sahip olduğundan, $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT/GCE}$ en yüksek elektrokimyasal yanıtı göstermiştir. Ayrıca aktif yüzey alanlarını karşılaştırmak için CV kullanılarak 50-600 mV/s tarama hızlarında 0,1 M KCl içinde çözülmüş 1,0 mM ferrisiyanür çözeltisindeki yalın GCE ve $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT/GCE}$ 'un voltamogramları alındı. Tersinir reaksiyonlarda kullanılan Randles-Sevcik denklemi ($I_{pa}=2,69 \times 10^5 n^3/2AC_0D^{1/2}v^{1/2}$) için elektron transfer sayısı ($n=1$), difüzyon katsayısı ($D=7,6 \times 10^{-6}\text{cm}^2\text{s}^{-1}$) gibi tüm parametreler ve değerler kullanıldı. Ferrisiyanür probun konsantrasyonu ($C_0=1,0 \times 10^{-3}\text{mol L}^{-1}$) sabit olduğundan, anodik pik akımına (I_{pa}) karşı tarama hızının karekökünün ($v^{1/2}$) grafiğinin eğiminin aktif yüzey alanıyla orantılı olması beklenir. I_{pa} ve $v^{1/2}$ grafiklerinin eğimlerinden hesaplanan aktif yüzey alanı, yalın GCE ve $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT/GCE}$ için sırasıyla 0,183 cm^2 ve 0,558 cm^2 olarak hesaplandı. Eđimler karşılaştırıldığında, $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT/GCE}$ 'un yalın GCE'tan 3,04 kat daha büyük olduğu tespit edildi.



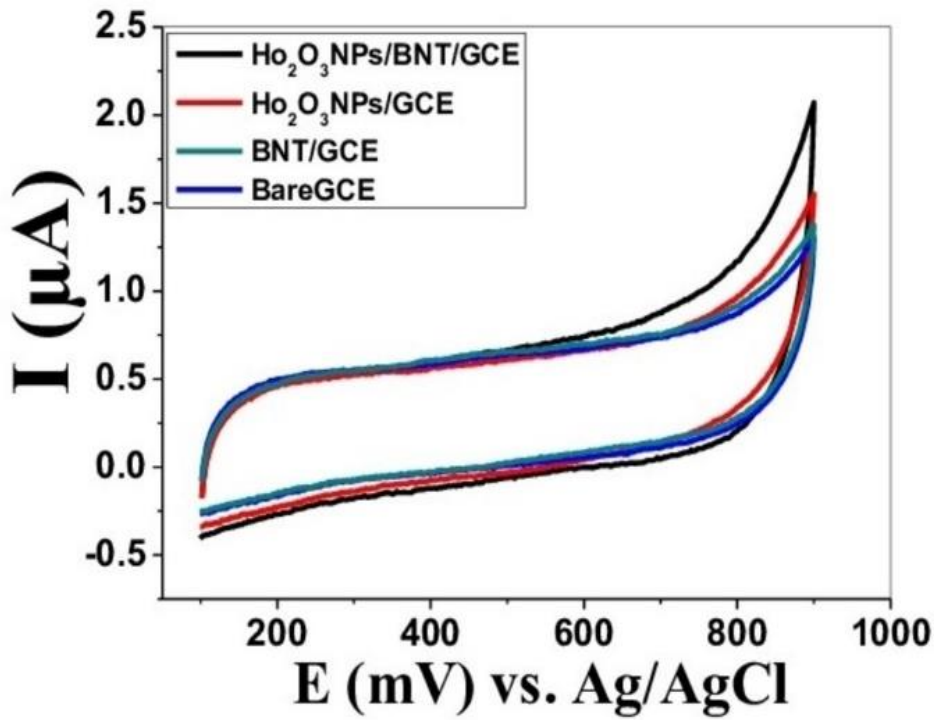
şekil 5.7. 5 mM ferri/ferrosiyanür çözeltisinde yalın GCE, BNT/GCE, $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/GCE}$ ve $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT/GCE}$ yüzeylerin CV voltamogramları

5.2 Farklı Modifiye Edicilerin CVAnalizleri

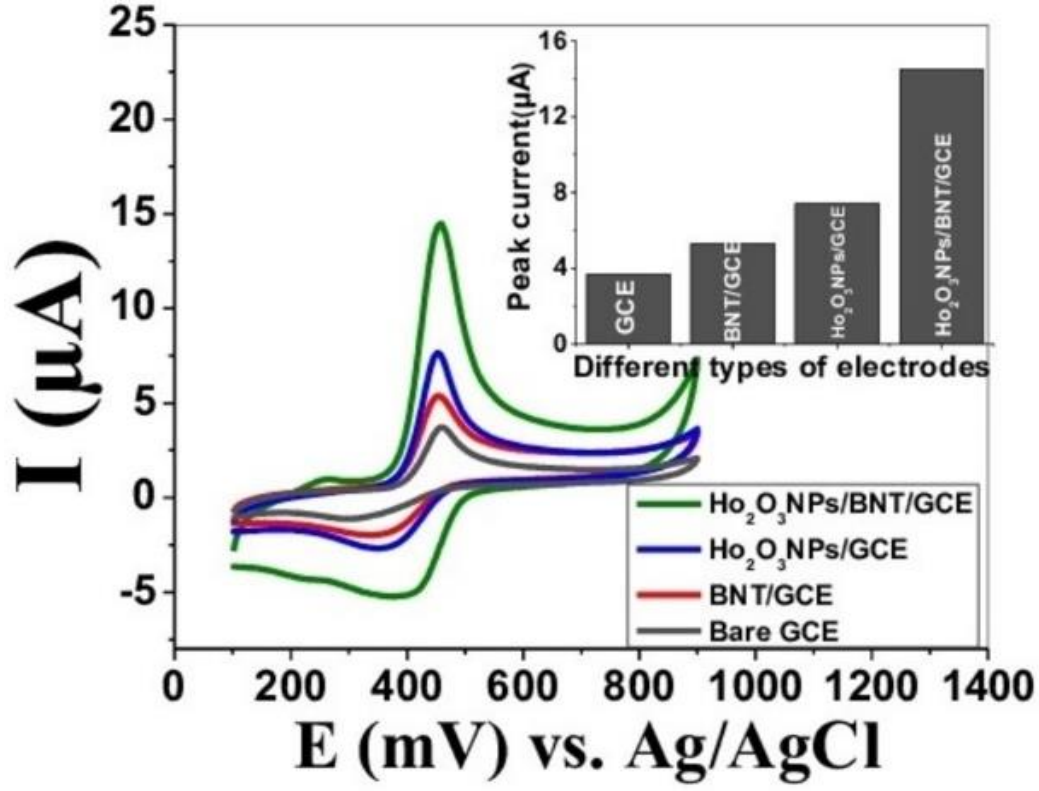
Modifiye edici olarak kloroform içinde sonike edilmiş BNT, $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs}$ ve $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT}$ süspansiyonları kullanıldı. Şekil 5.8 GCE'un modifiye edilmesiyle elde edilen BNT/GCE $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/GCE}$ ve $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT/GCE}$ yüzeylerinin 100 mVs^{-1} tarama hızında 8,0 pH'lık 0,1 M PBS'de kaydedilen voltamogramlarını göstermektedir. Analit içermeyen hücrede alınan tüm voltamogramlarda tüm elektrotlar için herhangi bir redoks pik akımının tespit edilmediği, ancak yüzey alanı genişlemesinin göstergesi olan arka plan akımında bir artış olduğu gözlemlendi. Buradan yalın GCE ve diğer modifiye elektrotların tercih edilen potansiyel aralıkta elektrokimyasal olarak aktif olmadığı söylenebilir. Şekil 5.9, pH 8,0, 0,1 M PBS'deki $5,0 \text{ } \mu\text{M}$ Hlp'ün aktif varlığında, yalın GCE, BNT/GCE, $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/GCE}$ ve $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT/GCE}$ yüzeylerin 100 mVs^{-1} tarama hızındaki voltamogramlarını temsil etmektedir. Yalın GCE için, Hlp'ün redoks pik potansiyelleri 0,45 V (anodik tepe; Epa) ve 0,31 V'ta (katodik tepe; Epc) gözlemlendi. Zayıf pik akımları yalın GCE'un yavaş elektron transfer kinetiğinden ve yüksek dirençli yüzeyinden kaynaklanmaktadır [215]. Yalın GCE ile karşılaştırıldığında, BNT/GCE'un CV yanıtı, 0,45 V (Epa) ve 0,34 V (Epc) potansiyellerinde daha büyük bir pik akımı gösterdi ki bu, BNT'in Hlp'ün oksidasyonunu kolaylaştırdığını gösterir [216]. $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/GCE}$ için CV yanıtı 0,45 V ve 0,35 V civarında daha büyük redoks pik akımları sundu. Bu, $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs}$ 'in elektron transferini kolaylaştırdığını ve iyi elektriksel iletkenliğe sahip olduğunu göstermektedir [217]. Beklendiği gibi Hlp'ün elektro-oksidasyonuna yönelik en iyi katalitik performansı $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT/GCE}$ 0,45 V ve 0,89 V potansiyelleri civarında en büyük pik akımı ile sergiledi. Deneysel sonuçlara dayanarak $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT}$ nanokompozitin tek tek bileşiklerden daha aktif yüzey alanı sağladığını ve böylece sensörlerin katalitik aktivitesini arttırdığını söyleyebiliriz. Ayrıca $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT/GCE}$ hassas bir yapıya ve eşit gözenekli dağılıma sahip olduğu için yüksek elektron afinitesi ve daha kısa iyon difüzyon yolu sağlamaktadır. Dahası $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs}$ ve BNT'in sinerjik etkisi de hesaba katıldığında elektrokatalitik aktivitedeki bu artış kaçınılmazdır.

Kompozit yapısındaki bileşenlerin oranı farklı elektrokimyasal davranıştan sorumludur. Bu nedenle, çalışma elektrotlarındaki BNT ve $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs}$ oranlarının Hlp'ün voltametrik davranışındaki elektrokatalitik aktivitesi üzerine etkisi incelendi. Bentonit ve $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs}$ 'in Bölüm 4. Başlık 4.7.'de holmiyum katkılı bentonit nanokompozitin hazırlanmasında açıklanan miktarları kullanılarak Hlp'ün voltametrik profil üzerindeki etkisi Şekil 5.10'da gösterildi. Hlp için en iyi voltametrik davranışı % 5,0 karışma oranındaki kompozit yapı sergiledi. Bentonit içeriğinin elektrot duyarlılığındaki artışı analitlerin bentonit üzerindeki

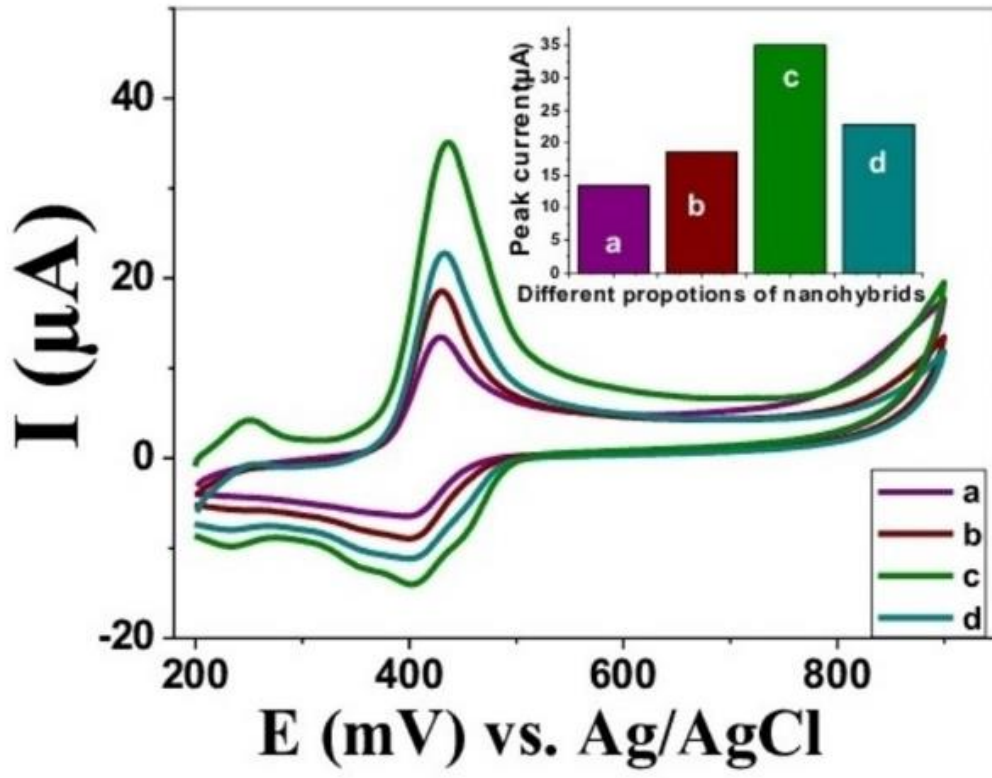
adsorpsiyonuna atfedilebilirken, bentonitin daha fazla yüzde miktarlarında olması ise GCE'un iletkenliğini azaltması ile ilişkilendirilebilir. Bu sonuç daha önce rapor edilen diğer sonuçlarla [218-220] uyumludur. Ayrıca $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT}$ süspansiyonun GCE yüzeylere damlatma kurutma yöntemiyle immobilize edilmesi sonucu elde edilen modifiye elektrotların hazırlanmasında süspansiyon miktarının Hlp'ün voltametrik davranışı üzerindeki etkisi incelendi. Şekil 5.11'deki voltamogramlar incelendiğinde % 5,0 katkılama oranındaki $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT}$ süspansiyon miktarı $5,0 \mu\text{L}$ olduğunda Hlp için maksimum pik akımı sergiledi. $7,5 \mu\text{L}$ süspansiyon damlatıldığında Hlp'e ait pik akımındaki düşüş yüzeyin doygunluk sınırına ulaştığını ve iletkenlikte azalma olduğunu gösterir [221].



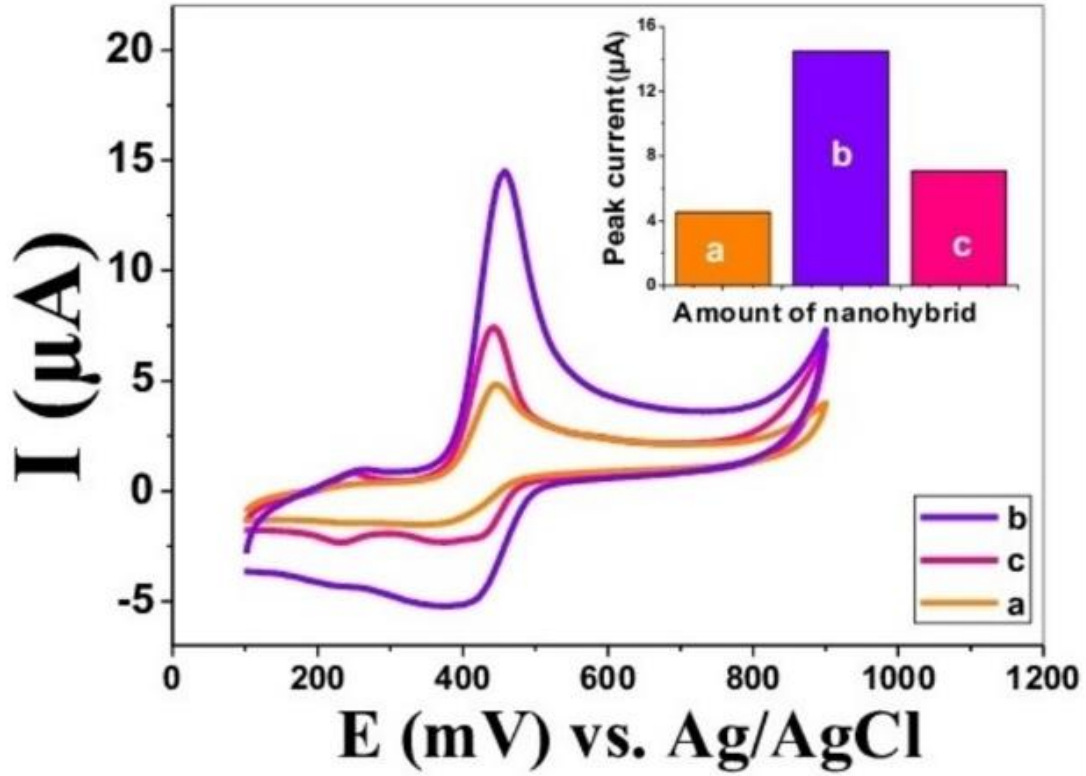
Şekil 5.8. Hlp yokluğunda pH 8,0 0,1M PBS'de yalın GCE, BNT/GCE, $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/GCE}$ ve $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT/GCE}$ 'lerin voltamogramları



Şekil 5.9. pH 8,0 0,1 M PBS’de 5,0 μM Hlp varlığında Yalın GCE, BNT/GCE, Ho_2O_3 NPs/GCE ve Ho_2O_3 NPs/BNT/GCE yüzeylerine ait voltamogramların karşılaştırılması



Şekil 5.10. 100 mVs⁻¹ tarama hızında 10 μM Hlp içeren pH 8,0 PBS’de farklı doplama oranlarına ((a) %1,0, (b) %3,0, (c) %5,0 (d) %7,0) sahip nanokompozitlerle modifiye edilen yüzeylerin CV voltamogramları

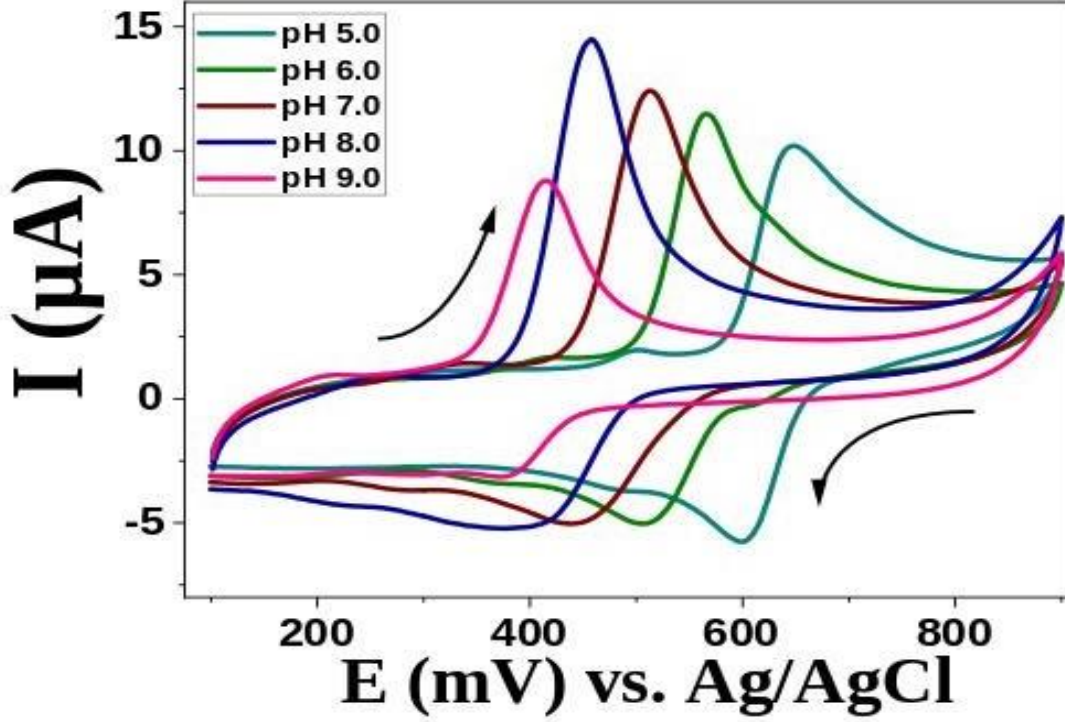


Şekil 5.11. Farklı miktarlarda ((a) 2,5, (b)5,0, (c)7,5 μL) Ho_2O_3 NPs/BNT ile modifiye edilen GCE yüzeylerinin 5,0 μM Hlp içeren pH 8,0 PBS’deki voltamogramları

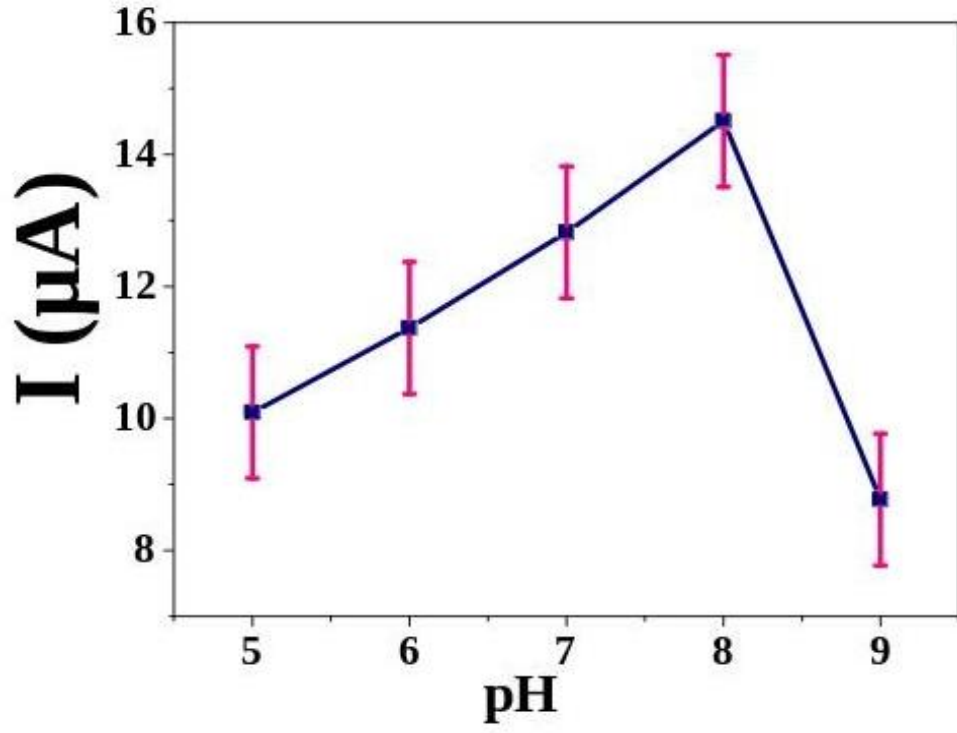
5.3 pH Etkisi

Elektrolitin elektrokatalitik analiz üzerindeki güçlü etkisinden dolayı, yeni bir elektrot oluşturulurken destekleyici elektrolitin pH değeri incelenmesi gereken önemli bir parametredir [222]. pH değerinin Ho_2O_3 NPs/BNT/GCE redox yanıtı üzerindeki etkisi CV tekniği ile araştırıldı. Bu amaçla elektrolit olarak 5,0 μM Hlp içeren pH 5,0 – 9,0 arasında değişen 0,1 M’lık PBS çözeltileri kullanıldı. Şekil 5.12 incelendiğinde PBS’nin pH’ı arttıkça, reaksiyona protonların katılımının ve kolay oksidasyonun belirtisi olan redoks pik potansiyellerinde daha negatife bir kayma olduğu gözlemlendi. Ayrıca artan pH değerlerinde proton konsantrasyonu yüzdelерinin Hlp’ün redoks pik akımlarını artırdığı ve pH 8,0’de en yüksek anodik ve katodik pik akımları sergilediği tespit edildi. PBS’nin pH’ına karşı I_{pa} ’ları (anaodik pik akımı) grafiğe geçirilerek Şekil 5.13 inşa edildi. Burada pH 5,0’ten 8,0’e kadar redoks piklerinin kademeli olarak arttığı daha sonra tersine pH 9,0’da düştüğü gözlemlendi. Bunun nedeni, yüksek pH’da prosesi kolaylaştırabilen ve böylece piklerin yoğunluğunu azaltabilen daha az sayıda protondan dolayı olabilir. Bu nedenle, daha ileri analitik çalışmalar için pH 8,0 optimum olarak seçildi. Ardından elektrolitin pH’ına karşı redoks pik potansiyelleri grafikleri (Şekil 5.14) oluşturuldu

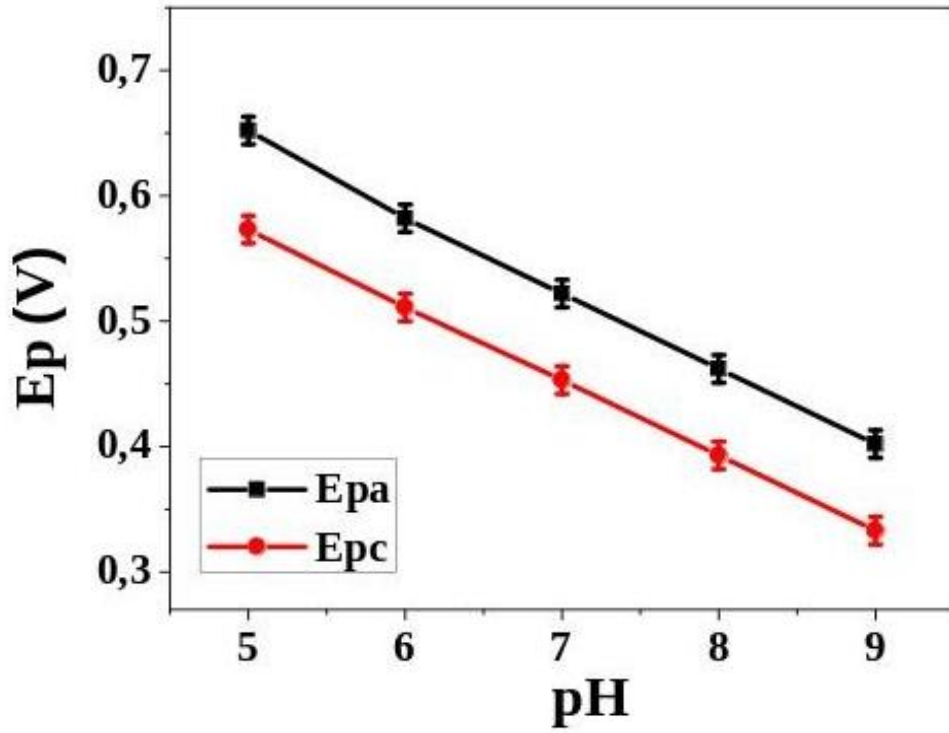
ve $E_{pa}(mV) = -62,0pH + 0,947$ ($R^2 = 0,9996$) ve $E_{pc}(mV) = -59,8 pH + 0,8602$ ($R^2 = 0,9998$) denklemleri elde edildi. E_{pa} ve E_{pc} 'na karşı pH grafiklerinin eğimleri sırasıyla 62 mV/pH ve 59,8 mV/pH 'dır. Bu değerler önerilen $Ho_2O_3NPs/BNT/GCE$ 'un yüzeyinde Hlp'ün elektrokimyasal reaksiyon sürecinde eşit sayıda proton ve elektronun yer aldığını gösterir.



Şekil 5.12. 5,0 μM Hlp varlığında çeşitli pH değerlerine sahip 0,1 M PBS'deki $Ho_2O_3NPs/BNT/GCE$ 'un dönüşümlü voltamogramları (Tarama hızı: 100 mVs⁻¹)



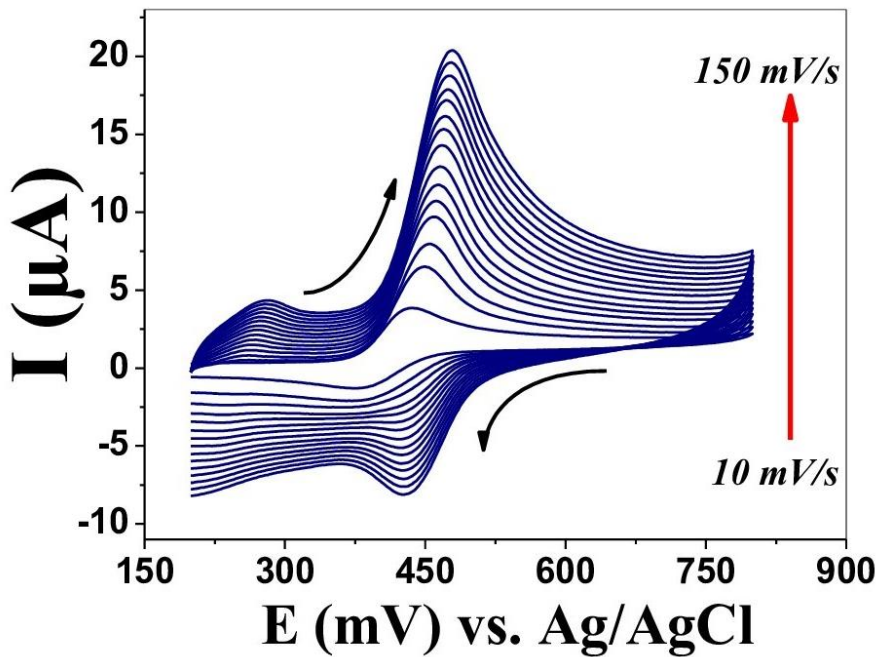
Şekil 5.13. pH'a karşı I_{pa} 'nın grafiği



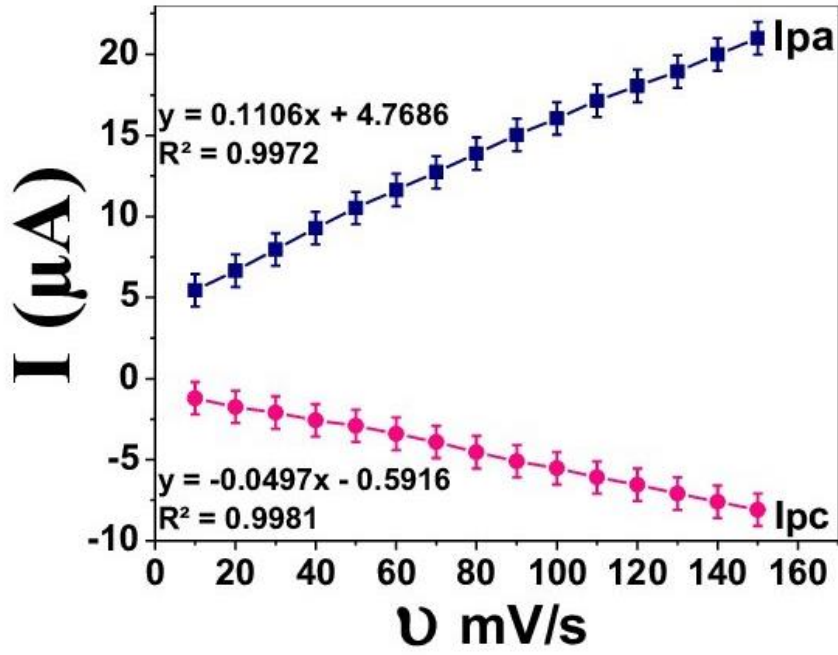
Şekil 5.14. pH'a karşı E_{pa} ve E_{pc} 'nin grafiği

5.4 Tarama Hızının Etkisi

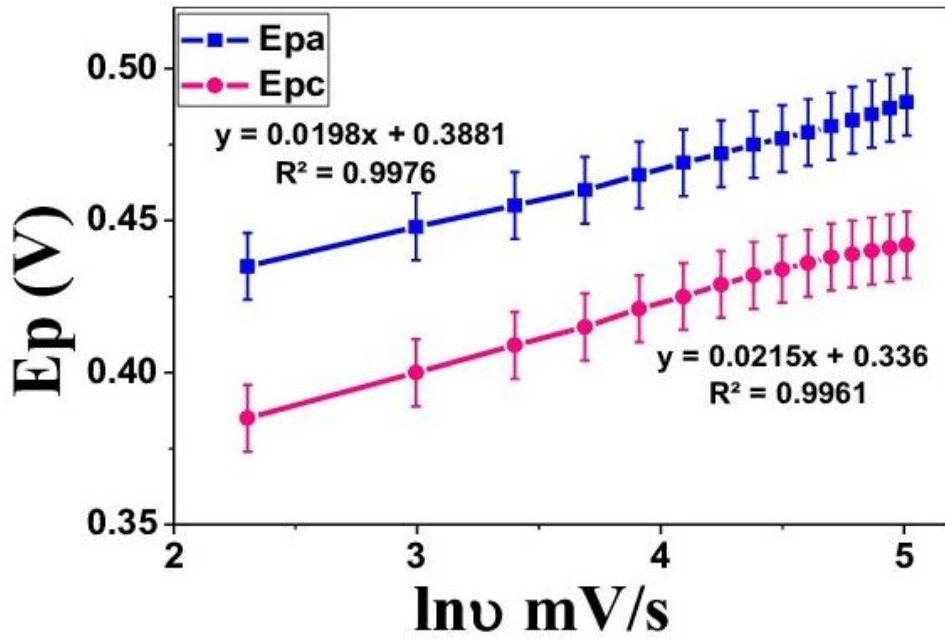
Reaksiyon mekanizmasının ve önerilen sensör sürecinin anlaşılmasında tarama hızı etkisi çalışılması gereken önemli bir parametredir. Bu nedenle Hlp'ün CV yanıtları pH 8,0 PBS'de değişen tarama hızlarında ($25 \sim 450 \text{ mVs}^{-1}$) $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT/GCE}$ yüzey üzerinde kaydedildi (Şekil 5.15). Redoks pik akımlarının artan tarama hızı ile arttığı ve pik potansiyellerinin daha pozitifte kaydığı gözlemlendi. Tarama hızına karşı anodik ve katodik pik akımları grafiğe geçirilerek (Şekil 5.16) pik akımlarındaki artışların lineer olarak arttığı kanıtlandı. Sürecin difüzyon kontrollü olabileceğini düşündüren bu sonucu desteklemek için tarama hızlarının kareköküne karşı redox pik akımları grafiğe geçirildi. Grafiklerin denklemlerinden elde edilen $R^2=0,9873$ (I_{pa} için) ve $R^2=0,9618$ (I_{pc} için) değerleri lineer korelasyonu doğruladı. Ayrıca, anodik pik akımının logaritmasına karşı tarama hızının logaritmaları grafiğe geçirildi (Şekil 5.17). Elde edilen bu lineer grafiğin eğimi 0,526 olarak hesaplandı. Eğim değeri, aşağıdaki denkleme karşılık gelen bir difüzyon kontrollü proses [223, 224] için teorik değer olan 0,5'e çok yakın bir değerdir: $I_{pa} (\mu\text{A})=0,5266 \log_{10} v+0,1505$; $R^2=0,987$. Bu sonuçlar mevcut elektrokimyasal reaksiyonun difüzyon kontrollü bir süreç olduğunu kanıtlamaktadır.



Şekil 5.15. 5,0 μM Hlp varlığında $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT/GCE}$ ait farklı tarama hızlarındaki (10 mVs^{-1} ; 20 mVs^{-1} ; 30 mVs^{-1} ; 40 mVs^{-1} ; 50 mVs^{-1} ; 60 mVs^{-1} ; 70 mVs^{-1} ; 80 mVs^{-1} ; 90 mVs^{-1} ; 100 mVs^{-1} ; 110 mVs^{-1} ; 120 mVs^{-1} ; 130 mVs^{-1} ; 140 mVs^{-1} ; 150 mVs^{-1} .) 10–150 mVs^{-1} tarama hızı voltamogramlar (pH 8,0 PBS)



Şekil 5.16. Tarama hızına karşı I_p ve I_{pc} 'nin grafiği

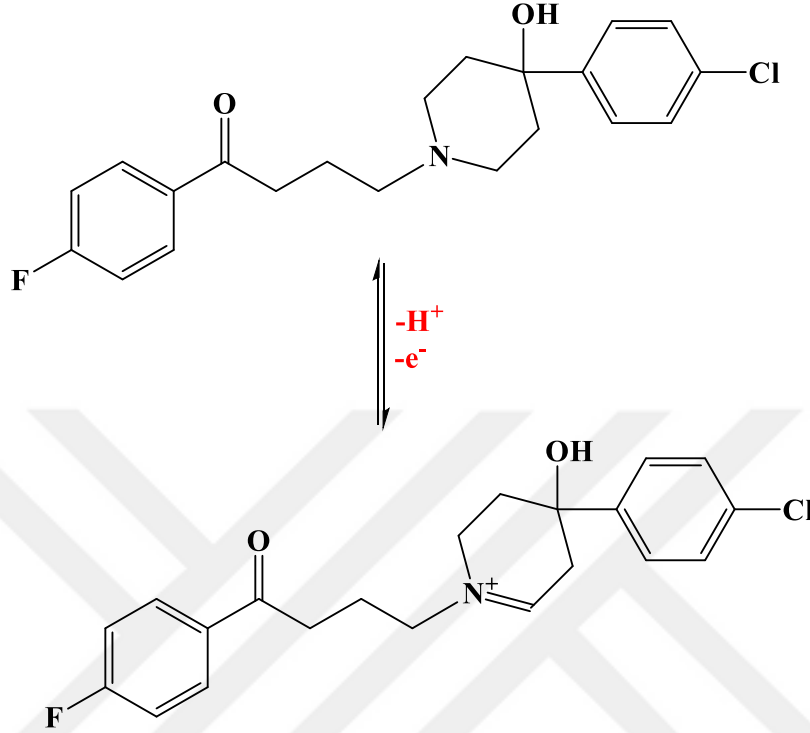


Şekil 5.17. Tarama hızlarının logaritmasına karşı pik potansiyellerinin grafiği

5.5 Hlp'ün Elektrokimyasal Mekanizması

pH etkisi çalışmasında Hlp, $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT/GCE}$ yüzeyinde iyi tanımlanmış pik akımlarıyla en iyi elektrokimyasal cevabı pH 8,0'de verdi. Hesaplamalardan Hlp'ün elektrokimyasal reaksiyon sürecinde eşit sayıda proton ve elektronun yer aldığı kanıtlandı. Bu nedenle,

aşağıdaki reaksiyon, $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT/GCE}$ yüzeyinde Hlp'ün muhtemel reaksiyon mekanizması olarak öngörüldü ve bu süreçte C-N grubunun bir C=N grubuna dönüşümü gösterildi (Şekil 5.18).

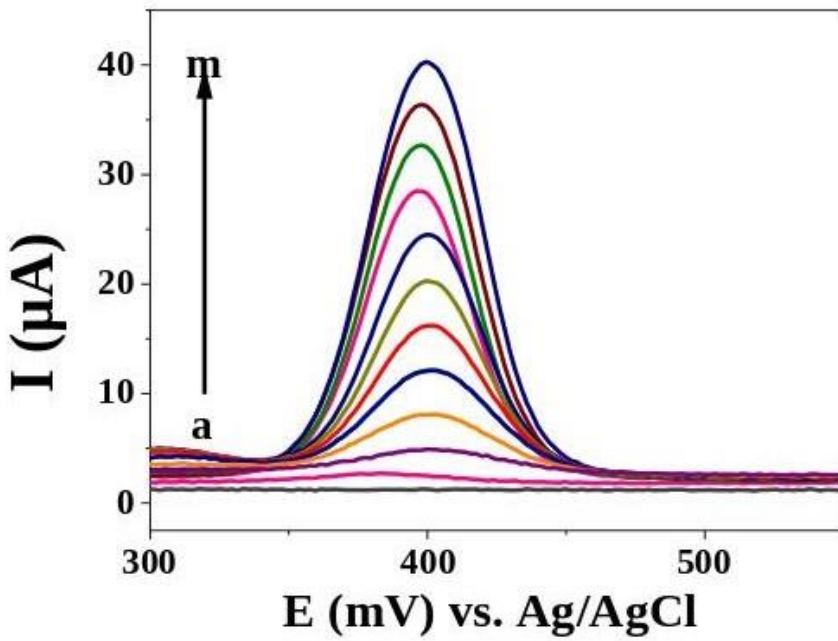


Şekil 5.18. Hlp'ün $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT/GCE}$ yüzeyindeki olası reaksiyonu

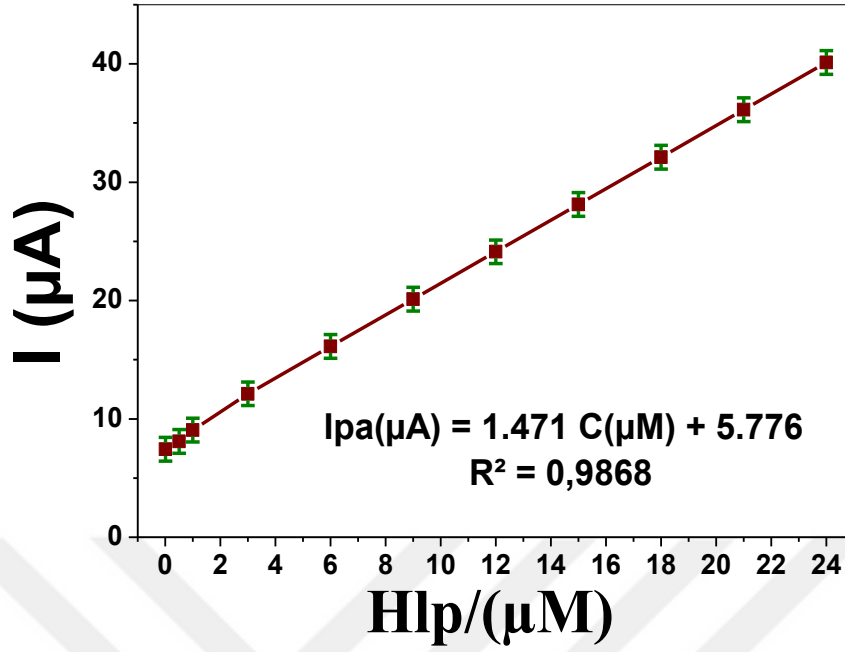
5.6 Analitik Performanslar

Büyük kapasitif akımdan kaçınmak ve daha iyi çözünürlük ve hassasiyet elde etmek için Hlp'ün saptama limiti (LOD) ve nicellendirme limiti (LOQ) kare dalga voltametri (SWV) kullanılarak belirlendi. Şekil 5.19 optimum koşullarda $0,01 \mu\text{M} - 0,24 \mu\text{M}$ konsantrasyon aralığında $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT/GCE}$ 'de Hlp'ün kare dalga voltamogramlarını göstermektedir. Bu voltamogramlar kullanılarak elde edilen grafik (Şekil 5.20) $0,01 \mu\text{M}$ ile $24, \mu\text{M}$ aralığında $I_{pa}(\mu\text{A}) = 1,471 C(\mu\text{M}) + 5,776$ denklemi ve $0,9868$ 'lik bir korelasyon katsayısı ile bir doğrusallık gösterdi. $3,3(S_b/m)$ ve $10(S_b/m)$ (S: standart sapma, M: eğim) eşitlikleri kullanılarak hesaplanan LOD ve LOQ değerleri $2,4 \text{ nM}$ ve $7,3 \text{ nM}$ 'di. Hlp'ün saptanması ve nicellendirilmesi için önerilen $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT/GCE}$ sensör daha önce bildirilen literatürlerin sensör performansları ile kıyaslanarak tablollaştırıldı. Tablo 5.2'de verilen değerlerden, modifiye $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT}$ nanohibrit sensörü kullanılarak önerilen metodoloji ile elde edilen analitik performansın, LOD değerleri açısından karşılaştırma yapıldığında en düşük değer ile daha iyi olduğu görülmektedir. Ayrıca Tablo 5.2'de sunulan diğer sensörler ile

karşılaştırıldığında önerilen sensörün maliyet etkinliği, hazırlama kolaylığı ve çok yönlülüğü açısından avantajlı olduğu da görülmektedir. Dahası önerilen elektrokimyasal sensörün fabrikasyonu birkaç dakika ve birkaç adım gerektirir ve numune ön işlemi gerektirmediği için kullanıma hazır pratik bir cihazdır. Bu, bentonitin mükemmel elektriksel iletkenlik, geniş yüzey alanı, yüksek kimyasal stabilitesi ve yüksek adsorpsiyon özelliği [225] ile Ho_2O_3 nanopartiküllerin sıradışı özelliklerinin sonokimyasal yolla bir araya getirilmesi sayesinde elektrokatalitik etkiyi artırmasına atfedilebilir.



Şekil 5.19. Optimum koşullarda farklı konsantrasyonlarda H1p (a) 0,0 μM ; b) 0,01 μM ; c) 0,5 μM ; d) 1,0 μM ; e) 3,0 μM ; f) 6,0 μM ; g) 9,0 μM ; h) 12,0 μM ; i) 15,0 μM ; k) 18,0 μM ; l) 21,0 μM ; m) 24,0 μM) içeren pH 8,0 PBS'deki $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT/GCE}$ yüzeye ait kare dalga voltamogramları. Frequency: 22 Hz. Step potential: 100 mV/s. Amplitude: 50 mV/s.



Şekil 5.20. 0,01-0,24 μM konsantrasyon aralığında Hlp konsantrasyonlarına karşı pik akımlarının grafiği

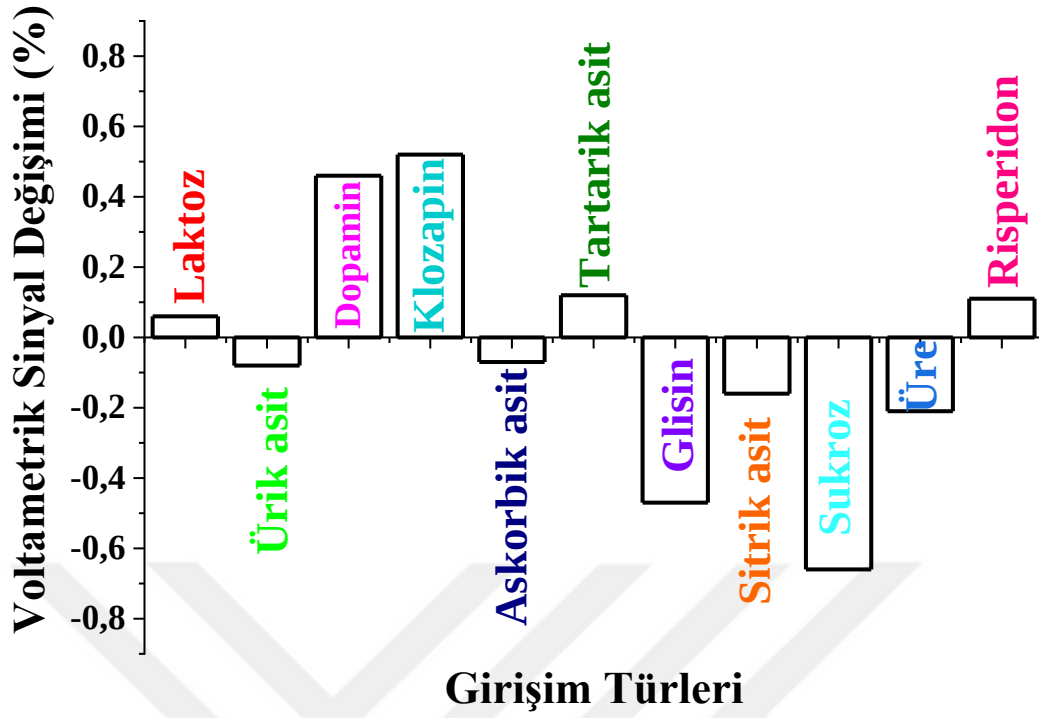
Tablo 5.2. Literatüre sunulan diğer sensörler ile bu çalışmada tasarlanan $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT/GCE}$ sensörün LOD/LOQ değerlerinin karşılaştırılması

Modifiye Elektrot	Teknik	Lineer Aralık/ μM	LOD/ μM	Referans
HMDE	SWV	$1,0 \times 10^{-3}$ -1,5	$3,8 \times 10^{-2}$	[226]
HMDE	SWV	0,24-3,38	0,047	[227]
MWCNT/GCE	CV	0,10-25,0	$8,0 \times 10^{-2}$	[228]
HMDE	SWVAdCS	1×10^{-3} -1,5	$3,83 \times 10^{-2}$	[229]
$\text{Fe}_3\text{O}_4\text{NPs/MWCNTs/CPE}$	SWV/DPV	$6,5 \times 10^{-2}$ -0,52	$1,33 \times 10^{-2}$	[230]
$\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT/GCE}$	SWV	0,01 μM -24 μM	$2,4 \times 10^{-3}$	Bu Çalışma

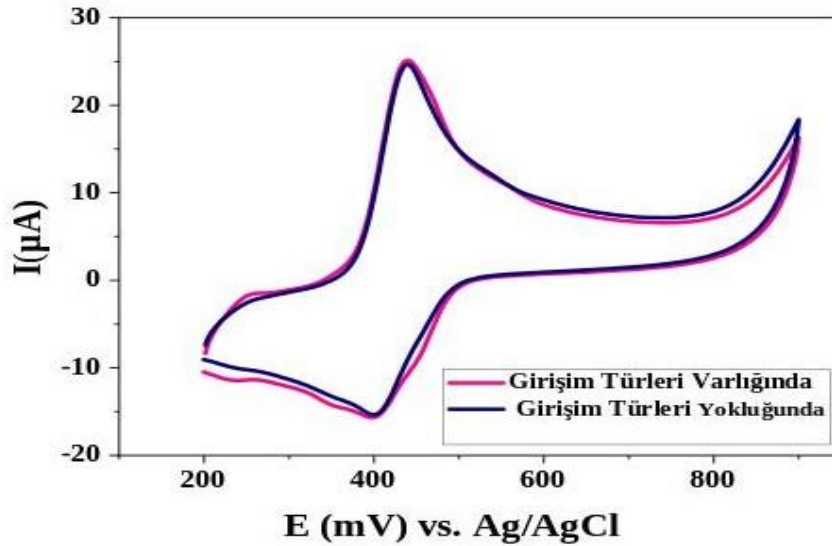
5.7 Üretilen Sensörün Tekrar Üretilabilirliği, Tekrarlanabilirliği, Kararlılığı ve Seçiciliği

Fabrike edilen sensörün optimum koşullarda 10 μM Hlp için tekrar üretilabilirliği, tekrarlanabilirliği, kararlılığı ve seçiciliği CV tekniği ile incelendi. Tekrar üretilabilirliği için birbirinden bağımsız olarak aynı prosedürle hazırlanan 4 farklı elektrodun 10 μM Hlp için elde edilen akım yanıtları değerlendirildi ve % 3,68'lik bir RSD hesaplandı. Bununla birlikte fabrike

edilen elektrodun tekrarlanabilirliği için aynı modifiye elektrodun 4 ölçümünün elektrokimyasal sinyalleri değerlendirildi ve %1,95'lik bir RSD hesaplandı. Bu sonuçlar, hem hazırlama prosedüründe hem de elektrokimyasal belirlemelerde hazırlanan elektrotun iyi bir tekrar üretilebilirlik ve tekrarlanabilirliğe sahip olduğunu doğruladı. Ayrıca, önerilen sensörün uzun vadeli stabilitesi 1-6 hafta aralığında değişen zamanlarda Hlp'e verdiği elektrokimyasal yanıtların karşılaştırılmasıyla incelendi. İlk haftada sensör yanıtları Hlp'ün pik akımlarında herhangi bir değişiklik olmadığını ve 1,5 ay sonra ise % 6,5'luk bir azalma olduğunu gösterdi. Bu hafif düşüş elektrot yüzeyinde kullanılan modifiye edicinin ($\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT}$) uzun süreli kullanım için kararlılığını gösterir. Önerilen sensörün seçiciliği ise klinik ve gerçek numunelerde sıklıkla Hlp ile birlikte bulunan laktoz, tartarik asit, ürik asit, askorbik asit, dopamin, glisin, sitrik asit, sukroz, üre, klorzapin, risperidon gibi interferans türlerinin Hlp'den 100 kat daha yüksek derişime sahip çözeltilerinde kaydedilen elektrokimyasal yanıtları ile değerlendirildi. Bu interferans türlerinin Hlp'ün anodik pik akımları üzerine tekli ve çoklu etkileri incelendi. Şekil 5.21 her biri Hlp'den 100 kat daha derişik olan interferans türlerinin optimum koşullarda Hlp'ün elektrokimyasal yanıtları üzerindeki tekli etkilerini göstermektedir. Burada, Hlp için kaydedilen çok küçük elektrokimyasal sinyal değişim yüzdeleri Hlp'ün belirlenmesinde interferans türlerinin önemli bir etkisi olmadığını açıkça gösterdi. Şekil 5.22 Fabrike edilen sensörün optimum koşullarda her biri 100 kat daha yüksek derişime sahip interferans türlerini içeren ve içermeyen 1,0 mM'lık Hlp çözeltilerine ait elektrokimyasal yanıtlarını temsil etmektedir. İnterferans türlerinin Hlp'ün elektrokimyasal yanıtı üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı açıkça görülmektedir. Sonuçlar önerilen sensörün klinik ve gerçek numunelerde sıklıkla Hlp ile birlikte bulunan bileşiklerin varlığında bile Hlp tespitine yönelik yüksek anti-interferans kabiliyetine izin verdiğini gösterdi. Bu nedenle $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT}$ nanokompozit tabanlı sensör Hlp'ün saptanmasında iyi bir seçicilik sergilediği için gerçek örneklerde başarı ile kullanılabilir.



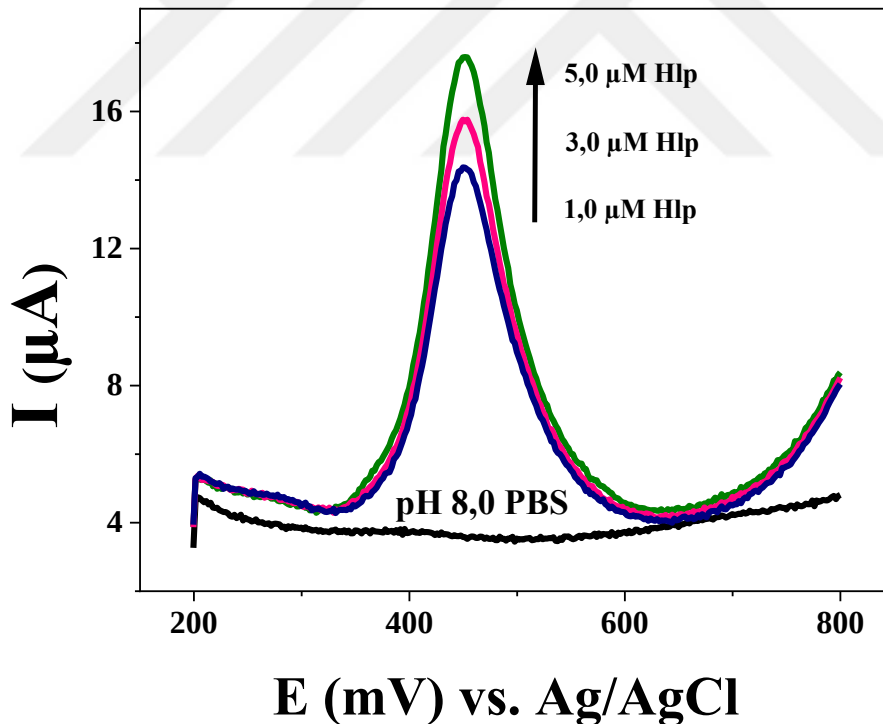
Şekil 5.21. pH 8,0 0,1 M PBS’de her biri Hlp’den 100 kat daha düşük olan interferans türlerinin optimum koşullarda Hlp’ün elektrokimyasal yanıtları üzerindeki tekli etkilerine ait voltamogramlar



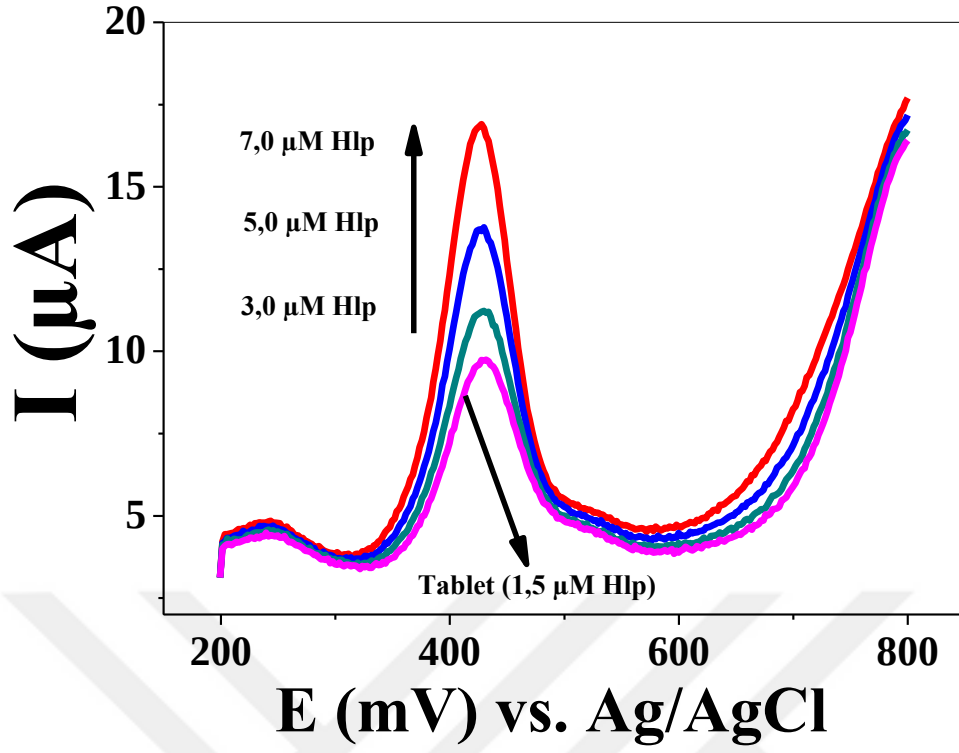
Şekil 5.22. Optimum koşullarda Ho₂O₃NPs/BNT/GCE sensörünün her biri 100 kat daha yüksek derişime sahip interferans türlerini içeren ve içermeyen 1,0 mM’lık Hlp çözeltilerindeki elektrokimyasal yanıtları

5.8 Analitik Uygulamalar

Ho₂O₃NPs/BNT tabanlı sensörün gerçek dünya numunelerini analiz etmedeki fizibilitesi, tablet, insan idrar ve insan serum örneklerindeki Hlp'ün saptanması yoluyla SWV tekniği ile incelendi. Bu amaçla ticari olarak temin edilen insan kan ve idrar serumları kullanıldı. Tablet örnekleri ise (4 adet) 25 mL su içinde 15 dk sonike edilerek pH 8,0 PBS ile optimum koşullarda ayarlanarak hazırlandı. İnsan idrar ve serum örnekleri Hlp içermediği için bu numunelere standart ekleme yöntemiyle bilinen bir miktarlarda Hlp eklendi ve kare voltamogramları kaydedildi (Şekil 5.23). Beş tekrara dayalı olarak elde edilen sonuçlar Tablo 5.3'te özetlendi. SWV ve standart ekleme yöntemi kullanılarak Ho₂O₃NPs/BNT/GCE ile araştırılan RSD, geri kazanım and error'ların RSD için % 1,65 ve % 3,91 arasında, gerikazımlar için % 96,56 ve % 102,26 ve error için % -1,46 ve % 2,26 olduğu tespit edildi. Tabletler Hlp içerdiği için belirgin bir kare voltamogramı yanıtı sergiledi (Şekil 5.24). Sonuçlar önerilen sensör ve yöntemin biyolojik numunelerde Hlp'ün belirlenmesinde iyi bir doğruluk ve güvenilirlik sergilediğini ve klinik uygulamalar için de başarı ile uygulanabileceğini gösterdi.



Şekil 5.23. Ho₂O₃NPs/BNT/GCE sensörünün insan kan serumu örneğine artan derişimlerde Hlp eklenmesiyle elde edilen çözeltilerindeki kare dalga voltamogramları



Şekil 5.24. Ho_2O_3 NPs/BNT/GCE sensörünün tablet örneğine artan derişimlerde Hlp eklenmesiyle elde edilen çözeltilerindeki kare dalga voltamogramları

Tablo 5.3. Gerçek dünya örneklerinde Hlp tayini için tablet, kan serumu ve ürün örneklerinde Ho₂O₃NPs/BNT/GCE sensor ile alınan kare dalga voltamogramlarının verileri

Örnekler	Birincil (µM)	Bulunan (µM)	RSD (%)	Geri Kazanım (%)	Hata (%)
İnsan Kan Serumu	0.0	Saptanmadı		-	-
	1.0	1.02	2.91	102.26	2.26
	3.0	2,95	3.18	98.53	-1,46
	5.0	5.02	2.13	100.45	0.45
Tablet	1.5	1.57	2.51	100.61	0,52
	3.0	2.97	1.90	99.26	1.90
	5.0	4.82	1.76	96.56	2.10
	7.0	7.11	1.65	101.64	-0,50
İdrar Serumu	0.0	Saptanmadı	-	-	-
	1.0	1.02	2.60	102.00	2.00
	3.0	2.96	3.91	98.70	-1.29
	5.0	5.02	2.81	100.40	0.40

(n=3, RSD (%)=(Standart sapma/3 kez tekrarlanarak elde edilen verilerin ortalaması.)×100.

Hata (%)=[(katma değer bulundu)/katma değer]×100)

BÖLÜM 6

SONUÇ VE ÖNERİLER

İlaç etken maddelerinin farmasötik ve biyolojik numunelerde tayini için basit, doğru, seçici, hızlı ve ucuz bir yöntemin geliştirilmesi son yıllarda önem kazanmıştır. Tayin işlemleri için sıklıkla tercih edilen gaz kromatografisi (GC), GC-kütle spektrometrisi (MS), yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC), HPLC-MS, kapiler elektroforez gibi yöntemler zaman alan, çok aşamalı ön arıtma isteyen, pahalı ve karmaşık yöntemlerdir. Elektrokimyasal yöntemler yüksek hassasiyet, minimum toksisite, düşük maliyet, tekrarlanabilirlik ve basit cihaz yapısı ile diğer yöntemlere göre üstünlük sağlamaktadır. Bu tez çalışması kapsamında antipsikotik bir ilaç olan haloperidolün elektrokimyasal tespiti için holmiyum (III) oksit nanopartiküller bentonit yüzeyine dekore edilerek modifiye elektrot temelli bir sensör geliştirildi. Sensörün üretimi için kolay bir sonokimyasal yaklaşım tercih edildi. Üretilen $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT}$ nanokompoziti camı karbon elektrot ile modifiye edilerek $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT/GCE}$ sensörü elde edildi.

- Deneylerin ilk aşamasında nanokompozit bir yüzey hazırlamak için BNT yapısına Ho_2O_3 nanopartiküllerinin katkılama işlemi için basit ve hızlı bir işlem olan sonokimyasal yöntem tercih edildi. Sonokimyasal işlemler için %1,0, %3,0, %5,0 ve %7,0 katkılama oranlarına sahip nanokompozit yüzeyler kloroform içerisinde hazırlandı ve her biri ayrı ayrı sonike edildi. Daha sonra her biri farklı katkılama oranlarına sahip nanokompozit yüzeylerinde $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs}$ 'in BNT yapısında ki katkılındığını doğrulamak için FTIR spektrumları kaydedildi. 3640 , 1090 , 912 , 792 , 605 ve 541 cm^{-1} dalga boylarında BNT'e ait absorpsiyon bantları ile 554 cm^{-1} dalga boyunda Ho'a ait karakteristik adsorpsiyon bantları gözlemlendi. Bu sonuçlar BNT kili yapısına sonokimyasal yaklaşım ile HoMNPs 'lerin başarı ile doplandığını doğrulamaktadır.
- BNT, $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs}$ ve $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT}$ nanokompozitlerine ait SEM görüntüleri kaydedildi ve kaydedilen görüntüler incelendiğinde BNT'e ait tabakalı yapı ve $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs}$ 'e ait küresel ve küresel olmayan yapılar gözlemlendi. En yüksek dağılım oranının %5,0'lik katkılanma oranındaki $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT}$ nanokompozit yapısına ait olduğu tespit edildi. Ho, Ca, Si, Mg, O, Al, Na elementlerinin $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT}$ nanokompozitinin yapısındaki varlığı EDX ile belirlendi ve elementlerin doğruluğu kanıtlandı. EDX spektrumları nanokompozitin saflığını ve homojenliğini doğruladı.
- BNT/GCE, $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/GCE}$ ve $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT/GCE}$ modifiye elektrotlarının elektrokimyasal aktivitelerinin belirlenmesi için CV voltamogramları kaydedildi.

Voltamogramların redoks pik akımları ve pik potansiyelleri karşılaştırılarak değerlendirildi. En yüksek elektrokimyasal aktiviteyi $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT/GCE}$ modifiye elektrodu gösterdi. Yüzey alanı ise $0,558 \text{ cm}^2$ olarak hesaplandı.

- Geliştirilen $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT/GCE}$ sensörün elektrokimyasal performansı optimum koşullarda pH ve tarama hızı parametrelerinin incelenmesiyle değerlendirildi. pH çalışması parametresi sonuçlarından Hlp'ün pik akımı ve pik potansiyeline ilişkin en iyi voltametrik davranışın pH 8,0'de olduğu gözlemlendi ve optimum pH değeri olarak devam eden çalışmalarda kullanıldı. $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT/GCE}$ yüzeyinde Hlp'ün mevcut elektrokimyasal reaksiyonun difüzyon kontrollü bir süreç olduğu yapılan hesaplamalarla kanıtlandı.
- Optimum koşullarda $0,01 \text{ } \mu\text{M}$ – $0,24 \text{ } \mu\text{M}$ konsantrasyon aralığında $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT/GCE}$ sensöre ait LOD ve LOQ değerleri $2,4 \text{ nM}$ ve $7,3 \text{ nM}$ olarak hesaplandı.
- Hlp'e ait tekrar üretilebilirlik, tekrarlanabilirlik, kararlılık ve seçicilik parametrelerinde tekrar üretilebilirlik için % 3,68; tekrarlanabilirlik için %1,95'lik bir RSD hesaplandı. 1,5 ay sonra $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT/GCE}$ sensörün Hlp pik akımlarındaki %6,5'luk hafif düşüş uzun süreli kullanım için stabilitesini gösterdi. Ayrıca sensörün klinik ve gerçek numunelerde sıklıkla Hlp ile birlikte bulunan bileşiklerin varlığında bile Hlp tespitine yönelik yüksek anti-interferans kabiliyetine izin verdiği de deneysel sonuçlarla tespit edildi.
- $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT}$ tabanlı sensörün gerçek dünya numunelerini analiz etmedeki fizibilitesi, tablet, insan idrar ve insan serum örneklerindeki Hlp'ün saptanmasında %96,56 ve %102,26'lık iyi geri kazanımlar elde edildi. Sonuçlar önerilen sensör ve yöntemin biyolojik numunelerde Hlp'ün belirlenmesinde iyi bir doğruluk ve güvenilirlik sergilediğini ve klinik uygulamalar için de başarı ile uygulanabileceğini gösterdi.

Önerilen sensörün Hlp'ün belirlenmesine yönelik elektrokimyasal performansının daha önce bildirilen sensörlere kıyasla üstün olması daha aktif yüzey alanı, yüksek kimyasal kararlılık, iyi iletkenlik ve hızlı elektron transferi sayesinde elektrot-çözelti ara yüzünün elektriksel özelliklerini iyileştirmesine ve böylece $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT}$ nanokompozitinin elektrokatalitik aktivitesinin artmasına bağlanabilir. Ayrıca yüksek seçicilik, tekrarlanabilirlik ve kararlılık önerilen sensörün diğer avantajlarıdır. Aynı zamanda önerilen sensör; tablet, insan kan ve idrar numunelerdeki Hlp'ün tespitinde umut verici bir aday olarak da belirlendi. Deneysel aşamalar

doğrultusunda elde edilen tüm sonuçlar $\text{Ho}_2\text{O}_3\text{NPs/BNT/GCE}$ sensörünün, insan kan serumu ve idrar örneklerinde Hlp'ün tespit edilmesi ve incelenmesinde ekonomik, hızlı ve her açıdan avantajlı olması sebebiyle tercih edilebilir olduğunu gösterdi.



KAYNAKÇA

1. Rahman, N., Khatoon, A., Rahman, H., “Studies on the development of spectrophotometric method for the determination of haloperidol in pharmaceutical preparations”, *Química Nova*, 35, 392-97. 2012.
2. Centorrino, F., “Drug attitudes and treatment adherence in a clinical trial comparing haloperidol and olanzapine in first episode schizophrenia”, *Schizophrenia Research* 1, 260-277, 2003.
3. Lane, H., “Dextromethorphan phenotyping and haloperidol disposition in schizophrenic patients”, *Psychiatry research*, 2-3, 105-111.1997.
4. Benvegnú, D., “Haloperidol-loaded polysorbate-coated polymeric nanocapsules decrease its adverse motor side effects and oxidative stress markers in rats”, *Neurochemistry international* 61, 623-631, 2012.
5. Miksys, M., “Rat brain CYP2D enzymatic metabolism alters acute and chronic haloperidol side-effects by different mechanisms”, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 78, 140-48, 2017.
6. Rosebush, P., Mazurek, M., “Neurologic side effects in neuroleptic-naïve patients treated with haloperidol or risperidone”, *Neurology* 52, sy 4, 782-782, 1999.
7. Kurz, M., “Extrapyramidal side effects of clozapine and haloperidol”, *Psychopharmacology* 118, sy 1, 52-56, 1995.
8. Bjørndal, N., “High dosage haloperidol therapy in chronic schizophrenic patients: a double-blind study of clinical response, side effects, serum haloperidol, and serum prolactin”, *Psychopharmacology* 67, sy 1, 17-23, 1980.
9. Dantas, A., “Voltammetric determination of ketoconazole using a polished silver solid amalgam electrode”, *Electrochimica acta* 55, sy 28, 83-89, 2010.
10. Kumar, R., Nalini, S., “Analytical determinations of haloperidol and its combinations in pharmaceutical dosage forms and biological matrices”, *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies* 44, sy 1-2 , 33-51, 2021.
11. İlktaç, R., “Highly sensitive and selective method for the rapid determination and preconcentration of haloperidol by using a magnetite-molecularly imprinted polymer”, *Journal of separation science* 42, sy 12, 115-122, 2019.

12. Jain, A., "Comparison of RP-HPLC and UV Spectrophotometric Methods for Estimation of Haloperidol in Pure and Pharmaceutical Formulation", *Journal of Drug Delivery and Therapeutics* 8, sy 5, 277-282, 2018.
13. Fang, J., Gorrod, J., "High-performance liquid chromatographic method for the detection and quantitation of haloperidol and seven of its metabolites in microsomal preparations", *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications* 614, sy 2, 267-273, 1993.
14. Kumar, R., Nalini, C., "Analytical determinations of haloperidol and its combinations in pharmaceutical dosage forms and biological matrices", *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies* 44, sy 1-2, 33-51, 2021.
15. Gheitaran, R., Afkhami, A., Madrakian, T., "PVP-coated silver nanocubes as RRS probe for sensitive determination of Haloperidol in real samples", *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 272, 121-125, 2022.
16. El-Ganiny, A., "Repurposing pantoprazole and haloperidol as efflux pump inhibitors in azole resistant clinical *Candida albicans* and non-*albicans* isolates", *Saudi Pharmaceutical Journal* 30, sy 3, 245-55, 2022.
17. Ebrahimzadeh, H., "Determination of haloperidol in biological samples using molecular imprinted polymer nanoparticles followed by HPLC-DAD detection", *International journal of pharmaceutics* 453, sy 2, 601-609, 2013.
18. Chandraiah, M., Pradesh, A., Reddy, R., "Sensitive Spectrophotometric Method for the Determination of Niguldipine in Pharmaceutical Formulations", *Chemistry* 2, sy 9, 2013.
19. Goud, E., Reddy, K., "Development and validation of a reverse-Phase liquid chromatographic method for assay and related substances of haloperidol for 50mg/ml and 100mg/ml", *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 5, 389-396, 2013.
20. Zhang, G., Alvin V. Terry Jr., A., Bartlett, M., "Sensitive liquid chromatography/tandem mass spectrometry method for the simultaneous determination of olanzapine, risperidone, 9-hydroxyrisperidone, clozapine, haloperidol and ziprasidone in rat brain tissue", *Journal of Chromatography B* 858, sy 1-2, 276-281, 2007.
21. Arinobu, T., "Liquid chromatographic-mass spectrometric determination of haloperidol and its metabolites in human plasma and urine", *Journal of Chromatography B* 776, sy 1, 107-113, 2002.

22. Lane, H., "Dextromethorphan phenotyping and haloperidol disposition in schizophrenic patients", *Psychiatry research*, 69, 105-111, 1997.
23. Kawas, G., "Spectrophotometric Determination of Haloperidol in Pure Form and Pharmaceutical Formulation Using Calcon and Amido Black", *Research Journal of Pharmacy and Technology* 9, sy 2, 139, 2016.
24. Kurzawa, M., Kowalczyk-Marzec, A., Szlyk, E., "Conductometric and spectrophotometric determination of haloperidol, droperidol and pimozide", *Chemia analityczna* 49, sy 1, 91, 2004.
25. Mahmoud, A., "Nitrogen and sulfur co-doped graphene quantum dots/nanocellulose nanohybrid for electrochemical sensing of anti-schizophrenic drug olanzapine in pharmaceuticals and human biological fluids", *International Journal of Biological Macromolecules* 165, 2030-2037, 2020.
26. Saylakçı, R., Incebay, H., "An electrochemical platform of tannic acid and carbon nanotubes for the sensitive determination of the antipsychotic medication clozapine in pharmaceutical and biological samples", *Journal of Electroanalytical Chemistry* 898, 115-138, 2021.
27. Ozkan, B., "Investigation of rgo and chitosan effects on optical and electrical properties of the conductive polymers for advanced applications", *Electrochimica Acta* 295, 1044-1051, 2019.
28. Jain, A., "Comparison of RP-HPLC and UV Spectrophotometric Methods for Estimation of Haloperidol in Pure and Pharmaceutical Formulation", *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 277-282, 2018.
29. Bagheri, H., "Facile stripping voltammetric determination of haloperidol using a high performance magnetite/carbon nanotube paste electrode in pharmaceutical and biological samples", *Materials Science and Engineering*, 264-270, 2014.
30. Huang, F., "Sensitive detection of haloperidol and hydroxyzine at multi-walled carbon nanotubes-modified glassy carbon electrodes", *Sensors* 8, sy 3, 1879-1889, 2008.
31. Huang, H., Zhu, J., "The electrochemical applications of rare earth-based nanomaterials", *Analyst* 144, sy 23, 6789-6811, 2019.
32. Mortazavi-Derazkola, S., Zinatloo-Ajabshir, S., Salavati-Niasari, M., "Novel simple solvent-less preparation, characterization and degradation of the cationic dye over holmium oxide ceramic nanostructures", *Ceramics International* 41, sy 8, 9593-9601, 2015.

33. Qiu, L., “Highly selective and sensitive xylene sensors based on Nb-doped nio nanosheets”, *Sensors and Actuators B: Chemical* 308, 120-127, 2020.
34. Gao, H., “The design of excellent xylene gas sensor using Sn-doped nio hierarchical nanostructure”, *Sensors and Actuators B: Chemical* 253, 1152-1162, 2017.
35. Fathi, Z., Jahani, S., Foroughi, M., “Electrode material fabricated by doping holmium in nickel oxide and its application in electrochemical sensor for flutamide determination as a prostate cancer drug”, *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly* 152, sy 7, 757-766, 2021.
36. Sriram, B., “Toward the development of disposable electrodes based on holmium orthovanadate/f-boron nitride: impacts and electrochemical performances of emerging inorganic contaminants”, *Inorganic Chemistry* 60, sy 16, 12425-12435, 2021.
37. Noroozifar, M., “Sensitive and selective determination of uric acid in real samples by modified glassy carbon electrode with holmium fluoride nanoparticles/multi-walled carbon nanotube as a new biosensor”, *Sensors and Actuators B: Chemical* 188, 65-72, 2013.
38. Gedikli, Ü., “Synthesis of MCM-41 by hydrothermal and sonochemical methods and characterization”, *Journal of the Turkish Chemical Society Section A: Chemistry* 2, sy 3, 54-58, 2015.
39. Kasap, S., “ γ -Fe₂O₃ nanoparçacık katkılı üç boyutlu grafen köpüklerin üretimi ve karakterizasyonu”, *Dokuz Eylül Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Fen ve Mühendislik Dergisi* 20, sy 60, 743-754, 2018.
40. Kokulnathan, T., “An electrochemical platform based on yttrium oxide/boron nitride nanocomposite for the detection of dopamine”, *Sensors and Actuators B: Chemical* 349, 130187, 2021.
41. Balasubramanian, P., “A new electrochemical sensor for highly sensitive and selective detection of nitrite in food samples based on sonochemical synthesized Calcium Ferrite (CaFe₂O₄) clusters modified screen printed carbon electrode”, *Journal of colloid and interface science* 524, 417-426, 2018.
42. Chen, T., “Facile sonochemical synthesis of rutile-type titanium dioxide microspheres decorated graphene oxide composite for efficient electrochemical sensor”, *Ultrasonics Sonochemistry* 62, 104872, 2020.
43. Chen, W., “Photodegradation of methylene blue by TiO₂-Fe₃O₄-bentonite magnetic nanocomposite”, *International Journal of Photoenergy*, 2015.

44. Alekseeva, O., "Synthesis, structure, and properties of a bentonite–magnetite composite", *Protection of Metals and Physical Chemistry of Surfaces* 52, sy 5, 819-284, 2016.
45. Motshekga, S., "Microwave-assisted synthesis, characterization and antibacterial activity of Ag/zno nanoparticles supported bentonite clay", *Journal of hazardous materials* 262, 439-446, 2013.
46. Hashemian, S., Saffari, H., Ragabion, S., "Adsorption of cobalt (II) from aqueous solutions by Fe₃O₄/bentonite nanocomposite", *Water, Air, & Soil Pollution* 226, sy 1, 1-10, 2015.
47. Sajid, M., "Bentonite-modified electrochemical sensors: a brief overview of features and applications", *Ionics* 24, sy 1, 19-32, 2018.
48. Alves, T., "A new simple electrochemical method for the determination of bisphenol a using bentonite as modifier", *Materials Science and Engineering*, 105-110, 2019.
49. Mohammed, M., Attia, A., Elwy, H., "Electrochemical sensor based on multiwalled carbon nanotube, alizarine red S and chitosan for simultaneous determination of oxomemazine hydrochloride, paracetamol and guaifenesin", *Electroanalysis* 29, sy 2, 506-513, 2017.
50. Mohamed, M., "Highly selective sensing platform utilizing graphene oxide and multiwalled carbon nanotubes for the sensitive determination of tramadol in the presence of co-formulated drugs", *Electroanalysis* 29, sy 4, 1038-1048, 2017.
51. Ghoniem, M., "Sensitive electrochemical strategy via the construction of functionalized carbon nanotubes/ionic liquid nanocomposite for the determination of anaesthetic drug cinchocaine", *Measurement*, 71-85, 2021.
52. Mohamed, M., "Innovative electrochemical sensor for the precise determination of the new antiviral COVID-19 treatment Favipiravir in the presence of coadministered drugs", *Journal of Electroanalytical Chemistry* 895, 115-122, 2021.
53. Öztürk, G., Özdil, K., "The window to the world for individuals with mental disorders: A qualitative study about social media", *Archives of Psychiatric Nursing* 39, 20-27, 2022.
54. Nadeem, M., "Mechanism of action of antipsychotics and antimanics", içinde *How Synthetic Drugs Work*, 215-253, 2023.
55. Wang, X., "The association of mitochondrial DNA copy number with incident mental disorders in women: A population-based follow-up study", *Journal of Affective Disorders*, 111-115, 2022.

56. Han, J., "Risk factors for hospital-acquired pneumonia among inpatients with mental disorders in a large mental health center within a tertiary general hospital", *American Journal of Infection Control*, 2022.
57. Qing, Y., "Attenuated niacin skin flushing response in children and adolescents with mental disorders: A transdiagnostic early warning marker", *Schizophrenia Research* 248, 32-34, 2022.
58. Antunes, A., "Perceived stigma and discrimination among persons with mood and anxiety disorders: Results from the WHO World Mental Health Survey Portugal", *The European Journal of Psychiatry* 36, sy 4, 280-287, 2022.
59. Roefs, A., "A new science of mental disorders: Using personalised, transdiagnostic, dynamical systems to understand, model, diagnose and treat psychopathology", *Behaviour Research and Therapy* 153, 96-104, 2022.
60. Clark, D., "Realising the mass public benefit of evidence-based psychological therapies: The IAPT program", *Annual review of clinical psychology* 14, 150-159, 2018.
61. Luykx, J., "The future of antipsychotics studies: How innovative designs may benefit patients with psychotic disorders", *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 62, 46-48, 2022.
62. Nesvåg, R., "Mental disorder diagnoses among children and adolescents who use antipsychotic drugs", *European Neuropsychopharmacology* 26, sy 9, 1412-1418, 2016.
63. Jawad, M., McIntyre, R., "Barriers to managing bipolar I disorder with long-acting injectable antipsychotics", *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 64, 4-6, 2022.
64. Baboota, S., Javed, A., "Combination antipsychotics therapy for schizophrenia and related psychotic disorders interventions: Emergence to nanotechnology and herbal drugs", *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 61, 102-112, 2021.
65. Rehman, S., "Analyzing nanotherapeutics-based approaches for the management of psychotic disorders", *Journal of Pharmaceutical Sciences* 108, sy 12, 3757-3768, 2019.
66. Shırnızadeh, H., "Yeni İndol Türevi Bileşiklerin Sentezleri, Yapısal Analizleri, Antioksidan Aktivite, Sitotoksosite Ve Kemopreventif Etkilerinin Değerlendirilmesi", t.y.

67. Saltz, B., Robinson, D., Woerner, M., “Recognizing and managing antipsychotic drug treatment side effects in the elderly”, *Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry* 6, 1-4, 2004.
68. Matzke, G., Talbert, R., “*Past Editors Of Pharmacotherapy*”, t.y.
69. Amogne, G., “Magnitude of metabolic syndrome and its predictors among patients on second-generation antipsychotic drugs at six psychiatry clinics and mental hospitals, in Addis Ababa, Ethiopia, 2019; Multicenter cross-sectional study”, *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 15, 102-187, 2021.
70. Yağcıoğlu, E., “Antipsikotik ilaçların etki mekanizmaları: Şizofreni tedavisinde" atipiklik" bir üstünlük mü”, *Türk Psikiyatri Dergisi* 18, sy 4, 364-374, 2007.
71. Summakoğlu, D., Ertuğrul, B., “Şizofreni ve tedavisi”, *Lectio Scientific* 2, sy 1, 43-61, 2018.
72. Gülseren, L., “Şizofrenide ilaç sağaltımı.”, *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni/Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, 2000.
73. Öztürk, F., “Psikiyatri hastalarının ve ailelerinin ilaç yan etkilerini bilme ve bunlarla başetme durumları” Master’s Thesis, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2008.
74. Bymaster, F., “Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine”, *Neuropsychopharmacology* 14, sy 2, 87-96, 1996.
75. Bymaster, F., “Antagonism by olanzapine of dopamine D1, serotonin₂, muscarinic, histamine H1 and α 1-adrenergic receptors in vitro”, *Schizophrenia research*, 107-122, 1999.
76. Patteet, L., “Therapeutic drug monitoring of common antipsychotics”, *Therapeutic drug monitoring* 34, sy 6, 629-651, 2012.
77. Zuardi, A., “Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug”, *Brazilian journal of medical and biological research* 39, 421-429, 2006.
78. Leucht, S., “Sixty years of placebo-controlled antipsychotic drug trials in acute schizophrenia: systematic review, Bayesian meta-analysis, and meta-regression of efficacy predictors”, *American Journal of Psychiatry* 174, sy 10, 927-942, 2017.
79. Kelleci, M., Ata, E., “Drug compliance of patients hospitalized in the psychiatry clinic and the relationship with social support”, *Journal of Psychiatric Nursing* 2, sy 3, 105-110, 2011.

80. Marder, S., Kammen, D., “Dopamine receptor antagonists In: Comprehensive Textbook of Psychiatry: Sadock BJ, Sadock VA eds”, *Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins*, 2356-2376, 2000.
81. Voruganti, L. “Comparative evaluation of conventional and novel antipsychotic drugs with reference to their subjective tolerability, side-effect profile and impact on quality of life”, *Schizophrenia research* 43, sy 2-3, 135-145, 2000.
82. Marder, Kammen, V., “Photodegradation of methylene blue by TiO₂-Fe₃O₄-bentonite magnetic nanocomposite”, *International Journal of Photoenergy*, 2015.
83. Li, P., Snyder, G., Vanover, K., “Dopamine targeting drugs for the treatment of schizophrenia: past, present and future”, *Current topics in medicinal chemistry* 16, sy 29, 3385-3403, 2016.
84. López-Muñoz, F., Alamo, C., “The consolidation of neuroleptic therapy: Janssen, the discovery of haloperidol and its introduction into clinical practice”, *Brain research bulletin* 79, sy 2, 130-141, 2009.
85. Dolu, İ., “Akılcı ilaç kullanımı: Hollanda örneği”, 2013.
86. Huang, X., Song, X., “Effects of antipsychotic drugs on neurites relevant to schizophrenia treatment”, *Medicinal research reviews* 39, sy 1, 386-403, 2019.
87. Karakulak, Ç., “Orfenadrinin sıçanlarda morfinin ödüllendirici özelliğine ve morfine bağımlılık gelişmesine etkileri” (masterthesis, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2018.
88. Eisa, A., El-Megrab, N., El-Nahas, H., “Formulation and evaluation of fast dissolving tablets of haloperidol solid dispersion”, *Saudi Pharmaceutical Journal* 30, sy 11, 1589-1602, 2022.
89. Patteet “Therapeutic drug monitoring of common antipsychotics”, *Therapeutic drug monitoring*, 629-651, 2012.
90. Mahrebel, A., “Aç farelerde atropin ve yem ile oluşan konvülsiyonlara uzun süre haloperidol verilmesinin, olanzapinin ve antiepileptiklere amitriptilin eklenmesinin etkilerinin araştırılması”, 2018.
91. Miksys, “Rat brain CYP2D enzymatic metabolism alters acute and chronic haloperidol side-effects by different mechanisms”, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 78, 140-148, 2017.

92. Lockwood, J., Remington, G., “Emerging drugs for antipsychotic-induced tardive dyskinesia: investigational drugs in Phase II and Phase III clinical trials”, *Expert Opinion on Emerging Drugs* 20, sy 3, 407-421, 2015.
93. Benvegnú “Haloperidol-loaded polysorbate-coated polymeric nanocapsules decrease its adverse motor side effects and oxidative stress markers in rats”, *Neurochemistry international*, 623-631, 2012.
94. Sivrioglu, E “The impact of ω -3 fatty acids, vitamins E and C supplementation on treatment outcome and side effects in schizophrenia patients treated with haloperidol: An open-label pilot study”, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 31, 1493-1499, 2007.
95. Baptista, P., “Physical exercise down-regulated locomotor side effects induced by haloperidol treatment in Wistar rats”, *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 104, 113-118, 2013.
96. Giegling, I “Sociodemographic and treatment related variables are poor predictors of haloperidol induced motor side effects”, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 35, sy 1, 74-77, 2011.
97. Speiser, B., “Numerical simulations in electrochemistry”, *Encyclopedia of applied electrochemistry. Springer, Heidelberg*, 1380-1385, 2014.
98. Pietrzak, M., “Sensors and bioselective reagents”, *Ref. Modul. Chem. Mol. Sci. Chem. Eng*, 2013.
99. Zhao, Q., Gan, Z., Zhuang, Q., “Electrochemical sensors based on carbon nanotubes”, *Electroanalysis: An International Journal Devoted to Fundamental and Practical Aspects of Electroanalysis* 14, sy 23, 1609-1613, 2002.
100. Maduraiveeran, G., Sasidharan, M., Ganesan, V., “Electrochemical sensor and biosensor platforms based on advanced nanomaterials for biological and biomedical applications”, *Biosensors and Bioelectronics* 103, 113-129, 2018.
101. Özgür, Ü., “A comprehensive review of zno materials and devices”, *Journal of applied physics* 98, 4-11., 2005.
102. Thapliyal, N., “NiO–ZrO₂ nanocomposite modified electrode for the sensitive and selective determination of efavirenz, an anti-HIV drug”, *RSC Advances* 5, sy 50, 57-64, 2015.

103. Suresh, R., “Recent developments on graphene and its derivatives based electrochemical sensors for determinations of food contaminants”, *Food and Chemical Toxicology*, 113-169, 2022.
104. Maduraiveeran, G., Jin, W., “Nanomaterials based electrochemical sensor and biosensor platforms for environmental applications”, *Trends in Environmental Analytical Chemistry*, 10-23, 2017.
105. Şafak, İ., “Darunavir Baskılanmış Phema Temelli Mikrokriyojellerin Hazırlanması ve Salım Kinetiğinin İncelenmesi”, 2022.
106. Suresh, “Recent developments on graphene and its derivatives based electrochemical sensors for determinations of food contaminants”, *Neurochemistry international*, 623-631, 2012.
107. Wang, W., “Dual-recognition aptazyme-driven DNA nanomachine for two-in-one electrochemical detection of pesticides and heavy metal ions”, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 128-198, 2022.
108. Latif, F., “Evolution of mxene and its 2D heterostructure in electrochemical sensor applications”, *Coordination Chemistry Reviews*, 2022.
109. Musarurwa, H., Tavengwa, N., “Extraction and electrochemical sensing of pesticides in food and environmental samples by use of polydopamine-based materials”, *Chemosphere*, 222-226, 2021.
110. Xiaobao Li, X., “Synergistically enhanced toughness and water vapour barrier performance of polylactic acid by graphene oxide/acetylated lignin composite”, *Materials Letters*, 129-131, 2022.
111. Ramya, M., “A recent advancement on the applications of nanomaterials in electrochemical sensors and biosensors”, *Chemosphere*, 2022.
112. Peng, H., Chiu, D., “Soft fluorescent nanomaterials for biological and biomedical imaging”, *Chemical Society Reviews* 44, sy 14, 4699-4722, 2015.
113. Bagheri, “Facile stripping voltammetric determination of haloperidol using a high performance magnetite/carbon nanotube paste electrode in pharmaceutical and biological samples”, *Materials Science and Engineering*, 264-270, 2014.

114. Huang, “Sensitive detection of haloperidol and hydroxyzine at multi-walled carbon nanotubes-modified glassy carbon electrodes”, 2008.
115. Motsaathebe, P., Fayemi, O., “Serotonin electrochemical detection in tomatoes at MWCNT-AONP nanocomposite modified electrode”, *Materials Research Express* 8, 111-115, 2021.
116. Arvinte, A., “Electrocatalytic oxidation and determination of insulin at CNT-nickel–cobalt oxide modified electrode”, *Sensors and Actuators B: Chemical* 150, sy 2, 756-763, 2010.
117. Machado, S., “Characterization of green zero-valent iron nanoparticles produced with tree leaf extracts”, *Science of the total environment* 533, 76-81, 2015.
118. Tiwari, D., Behari, J., Sen, P., “Application of nanoparticles in waste water treatment 1”, *World Appl Sci J*, 417-433, 2008.
119. Ealia, S., Saravanakumar, M., “A review on the classification, characterisation, synthesis of nanoparticles and their application”, içinde *IOP conference series: materials science and engineering*, 2019.
120. Klębowski, B., “Applications of noble metal-based nanoparticles in medicine”, *International journal of molecular sciences* 19, sy 12, 31-40, 2018.
121. Yu, Z., “Nanoparticles: a new approach to upgrade cancer diagnosis and treatment”, *Nanoscale research letters* 16, sy 1, 1-17, 2021.
122. Patil, S., Chaudhari, R., Nemade, M., “Azadirachta indica leaves mediated green synthesis of metal oxide nanoparticles: A review”, *Talanta Open*, 2022.
123. Wang, J., “Designing 3D ternary-structure based on SnO₂ nanoparticles anchored hollow polypyrrole microspheres interconnected with N, S co-doped graphene towards high-performance polymer composite”, *Chemical Engineering Journal* 402, 126-221, 2020.
124. Chen, M., vd. “Influence of cuprous oxide on enhancing the flame retardancy and smoke suppression of epoxy resins containing microencapsulated ammonium polyphosphate”, *Industrial & Engineering Chemistry Research* 54, sy 51, 105-113, 2015.
125. He, W., “Flame retardant polymeric nanocomposites through the combination of nanomaterials and conventional flame retardants”, *Progress in Materials Science* 114, 2020.
126. Mallakpour, S., Madani, M., “A review of current coupling agents for modification of metal oxide nanoparticles”, *Progress in Organic Coatings* 86, 194-207, 2015.

127. Azman, N., “Radiation attenuation ability of bentonite clay enriched with eggshell as recyclable waste for a physical radiation barrier”, *Radiation Physics and Chemistry*, 2022.
128. Olukotun, S., “Investigation of gamma radiation shielding capability of two clay materials”, *Nuclear Engineering and Technology* 50, sy 6, 957-692, 2018.
129. Amankeldi, F., “Effect of bentonite clay particles on the behavior of foam stabilized by SDS-PVA SDS–PVA complexes”, *Results in Surfaces and Interfaces*, 2022.
130. Gandhi, D., Bandyopadhyay, R., Soni, B., “Naturally occurring bentonite clay: Structural augmentation, characterization and application as catalyst”, *Materials Today: Proceedings* 57, 194-201, 2022.
131. Kumar, R., “Recent progress in emerging bipo4-based photocatalysts: Synthesis, properties, modification strategies, and photocatalytic applications”, *Journal of Materials Science & Technology* 108, 208-225, 2022.
132. Ünlü, Ö., Aksu, M., “Zno/Kitosan Hibrit Nano Geçirgen Mikroküreciklerin Ultrasonik Fabrikasyonu”, *Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Ve Mühendislik Bilimleri Dergisi* 22, sy 4, 738-743, 2022.
133. Lee, H., “Sonochemical activation in aqueous medium for solid-state synthesis of batio3 powders”, *Ultrasonics sonochemistry*, 82-87, 2022.
134. Xia, D., Wu, J., Su, K., “Influence of micron-sized air bubbles on sonochemical reactions in aqueous solutions exposed to combined ultrasonic irradiation and aeration processes”, *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 2022.
135. Bang, J., Suslick, K., “Applications of ultrasound to the synthesis of nanostructured materials”, *Advanced materials* 22, sy 10, 1039-1059, 2010.
136. Wechprasit, T., “Structural and photocatalytic properties and X-ray absorption spectroscopic study of bivo4 nanoparticles incorporated with Fe synthesized by sonochemical method”, *Radiation Physics and Chemistry*, 2022.
137. Suslick, K., “Characterization of sonochemically prepared proteinaceous microspheres”, *Ultrasonics Sonochemistry* 1, sy 1, 65-68, 1994.
138. Erdiñç, A., “Eriochrome black T modifiye kalem grafit elektrot ile voltammetrik atorvastatin tayini”. Master’s Thesis, Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2019.

139. Thanalechumi, P., Yusoff, A., Yusop, Z., “Novel electrochemical sensor based on nylon 6, 6-modified graphite HB pencil electrode for chlorothalonil determination by differential pulse cathodic stripping voltammetry”, *Water, Air, & Soil Pollution* 231, sy 5, 1-13, 2020.
140. Skoog, D., “Fundamentals of analytical chemistry”, *Cengage learning*, 2013.
141. Michalsky, J., Berndt, J., Schuster, G., “A microprocessor-based rotating shadowband radiometer”, *Solar Energy* 36, sy 5, 465-470, 1986.
142. Skoog, D., Holler, F., Crouch, S., “Voltammetry”, *Principles of Instrumental Analysis* 6, 737-742, 2007.
143. Aslan, Ş., “N, N-BİS (2-Hidroksietil) etilendiaminli bimetalik siyona komplekslerinin sentezi, spektroskopik, voltametrik ve termik özelliklerinin incelenmesi” (Master’s Thesis, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2008.
144. Karabudak, F., Yılmaz, V., “Voltametrik Yöntemler ve Uygulamaları”, 2013.
145. Rusling, J., Suib, S., “Characterizing materials with cyclic voltammetry”, *Advanced Materials* 6, sy 12, 922-930, 1994.
146. Aristov, N., Habekost, A., “Cyclic voltammetry-A versatile electrochemical method investigating electron transfer processes”, *World J. Chem. Educ* 3, sy 5, 115-119, 2015.
147. Özcan, S., “Sodyum sülbaktamın karbon pasta elektrot (CPE) yüzeyinde elektrokimyasal karakterizasyonu ve diferansiyel puls voltametrisi (DPV) ile bakır (II) iyonu tayininde kullanılabilirliğinin araştırılması” (Master’s Thesis, Fen Bilimleri Enstitüsü, t.y.).
148. Dünder, E., “Nörotransmitterlerin tayini için GC, CPE ve PGE elektrotların sensör elektrotlar olarak kullanılabilirliklerinin incelenmesi”, 2019.
149. Mengü, D., “Camsı karbon ve modifiye edilmiş camsı karbon elektrotlar kullanılarak Sülfametoksazol’ün elektrokimyasal davranışlarının incelenmesi”, Master’s Thesis, 2017.
150. Yılmazgüç, B., “Telmisartan’ın elektrokimyasal davranışlarının incelenmesi ve voltametrik yöntemle tayini” (phd Thesis, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Ana Bilim Dalı, 2008.
151. İnan, D., Yılmaz, Ü., “Histaminin kare dalga sıyırma voltametrisi ile tayini ve uygulanması” ,Master’s Thesis, Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi, 2013.
152. Yalvaç, A., “Karbon pasta elektrotların bitki dokuları ile modifikasyonu ve elektrokataliz özelliklerinin incelenmesi”, Master’s Thesis, Adnan Menderes Üniversitesi, 2014.

153. Melekoğulları, T., “Kare dalga sıyırma voltametrisi kullanılarak melittinin tayini ve arı zehirine uygulanması”, Master’s Thesis, Fen Bilimleri Enstitüsü, 2014.
154. Marder, S., “Physical health monitoring of patients with schizophrenia”, *American Journal of Psychiatry* 161, sy 8, 1334-1349, 2004.
155. Sass, L., Parnas, J., “Schizophrenia, consciousness, and the self”, *Schizophrenia bulletin* 29, sy 3, 427-444, 2003.
156. Bai, D., “Recurrence network analysis of schizophrenia MEG under different stimulation states”, *Biomedical Signal Processing and Control*, 2023.
157. Daderwal, M., “Montreal Cognitive Assessment (moca) and Digit Symbol Substitution Test (DSST) as a screening tool for evaluation of cognitive deficits in schizophrenia”, *Psychiatry Research* 316, 2022.
158. Koike, S., “Plasma unconjugated bile acids as novel biomarker for schizophrenia”, *Biochemical and Biophysical Research Communications* 634, 70-74, 2022.
159. Shen, W., “A history of antipsychotic drug development”, *Comprehensive psychiatry* 40, sy 6, 407-414, 1999.
160. Nestler, E., Hyman, S., Malenka, R., “Molecular neuropharmacology: a foundation for clinical neuroscience”, *Nature Neuroscience*, 779-780, 2001.
161. Aravagiri, M., Marder, S., Pollock, B., “Determination of ziprasidone in human plasma by liquid chromatography–electrospray tandem mass spectrometry and its application to plasma level determination in schizophrenia patients”, *Journal of Chromatography B* 847, sy 2, 237-244, 2007.
162. Yang, A., Tsai, S., “New targets for schizophrenia treatment beyond the dopamine hypothesis”, *International journal of molecular sciences* 18, sy 8, 2017.
163. Michalsky, Berndt, Schuster, “A microprocessor-based rotating shadowband radiometer”.
164. Sethi, R., “Neurobiology and therapeutic potential of cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors for inflammation in neuropsychiatric disorders”, *Frontiers in psychiatry* 10, 2019.
165. Oyovwi, M., “Prevention and reversal of chlorpromazine induced testicular dysfunction in rats by synergistic testicle-active flavonoids, taurine and coenzyme-10”, *Reproductive Toxicology* 101, 50-62, 2021.

166. Gareri, P., "Conventional and atypical antipsychotics in the elderly", *Clinical drug investigation* 23, sy 5, 287-322, 2003.
167. Hudepohl, N., Nasrallah, H., "Antipsychotic drugs", *Handbook of Clinical Neurology* 106, 657-667, 2012.
168. Jackson, J., "The explanatory role of stroke as a mediator of the mortality risk difference between older adults who initiate first-versus second-generation antipsychotic drugs", *American journal of epidemiology* 180, sy 8, 847-852, 2014.
169. Murray-Thomas, T., "Risk of mortality (including sudden cardiac death) and major cardiovascular events in atypical and typical antipsychotic users: a study with the general practice research database", *Cardiovascular psychiatry and neurology*, 2013.
170. Gundala, A., Kammuri, D., Chengalva, P., "A novel RP-HPLC method for simultaneous determination of dicyclomine and ethyl morphine in bulk and pharmaceutical formulation", *Int J Pharm Sci Res* 10, sy 3, 1229-1234, 2019.
171. Wang, Y., Tian, W., Huang, F., "Separation and determination of morphine, pethidine and diazepam by high performance liquid chromatography", *Se pu= Chinese Journal of Chromatography* 17, sy 4, 399-400, 1999.
172. Xu, F., Lingyun Liu, L., "Simultaneous determination of free methamphetamine, pethidine, ketamine and tramadol in urine by dispersive liquid-liquid microextraction combined with GC-MS", *Forensic Sciences Research* 4, sy 2, 188-94, 2019.
173. Kumar, R., "Recent progress in emerging bipo4-based photocatalysts", *Journal of Materials Science & Technology*, 208-225, 2022.
174. Mercolini, L., "A fast and feasible microextraction by packed sorbent (MEPS) procedure for HPLC analysis of the atypical antipsychotic ziprasidone in human plasma", *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 88, 467-471, 2014.
175. Madhuvilakku, R., Piraman, S., "One-dimensional nife2o4 nanorods modified with sulfur-rich spherical carbon nanoparticles for simultaneous voltammetric determination of ascorbic acid, dopamine and uric acid", *Microchimica Acta* 186, sy 7, 1-13, 2019.
176. Chowdhury, M., "Binderless solution processed Zn doped Co₃O₄ film on FTO for rapid and selective non-enzymatic glucose detection", *Electroanalysis* 29, sy 2, 578-586, 2017.

177. Rajaji, U., "A disposable electrode modified with metal orthovanadate and sulfur-reduced graphene oxide for electrochemical detection of anti-rheumatic drug", *New Journal of Chemistry* 45, sy 42, 58-67, 2021.
178. Khushaim, W., "Ruthenium and Nickel Molybdate-Decorated 2D Porous Graphitic Carbon Nitrides for Highly Sensitive Cardiac Troponin Biosensor", *Biosensors* 12, sy 10, 783, 2022.
179. Wang, L., "Electrochemical sensor for detecting streptomycin in milk based on label-free aptamer chain and magnetic adsorption", *Food Chemistry* 403, 2023.
180. Aftab, S., "NH₂-Functionalized Multi Walled Carbon Nanotubes Decorated with zno Nanoparticles and Graphene Quantum Dots for Sensitive Assay of Pimozide", *Electroanalysis* 31, sy 6, 1083-1094, 2019.
181. Esmail Sohouli vd. "A glassy carbon electrode modified with carbon nanooxions for electrochemical determination of fentanyl", *Materials Science and Engineering*, 110-184, 2020.
182. Sun, Y., Zhao, J., Liang, L., "Recent development of antibiotic detection in food and environment: The combination of sensors and nanomaterials", *Microchimica Acta* 188, sy 1, 1-22, 2021.
183. Xue, N., "One-step and ultrasensitive ATP detection by using positively charged nano-gold graphene oxide as a versatile nanocomposite", *Analytical and bioanalytical chemistry* 412, sy 11, 2487-2494, 2020.
184. Özgür, "A comprehensive review of zno materials and devices", *Journal of applied physics*, 98, 2005.
185. Camargo, L., "Over 21.0% faradaic efficiency of ambient ammonia production: Photoelectrocatalytic activity of MOF-235", *Applied Materials Today* 28, 101-140, 2022.
186. Vinothkumar, V., Sakthivel, R., Chen, S., "Rare earth dysprosium nickelate nanospheres for the selective electrochemical detection of antipsychotic drug perphenazine in biological samples", *Materials Today Chemistry* 24, 2022.
187. Koventhan, C., Vinothkumar, V., Chen, S., "Rational design of manganese oxide/tin oxide hybrid nanocomposite based electrochemical sensor for detection of prochlorperazine (Antipsychotic Drug)", *Microchemical Journal* 175, 2022.

188. Vinothkumar, Sakthivel, Chen, “Rare earth dysprosium nickelate nanospheres for the selective electrochemical detection of antipsychotic drug perphenazine in biological samples”, *Materials Today Chemistry*, 2022.
189. Motaharian, A., “Electrochemical determination of atypical antipsychotic drug quetiapine using nano-molecularly imprinted polymer modified carbon paste electrode”, *Analytica chimica acta* 1097, 214-221, 2020.
190. Vinothkumar, V., “Facile synthesis of alpha-phase strontium pyrophosphate incorporated with polypyrrole composite for the electrochemical detection of antipsychotic drug chlorpromazine”, *Journal of Alloys and Compounds* 888, 2021.
191. Alagumalai, K., “The electrochemical evaluation of antipsychotic drug (promethazine) in biological and environmental samples through samarium cobalt oxide nanoparticles”, *Materials Today Chemistry* 25, 2022.
192. Ramya, M., Kumar, P. S., Rangasamy, G., Rajesh, G., Nirmala, K., Saravanan, A., & Krishnapandi, A., “A recent advancement on the applications of nanomaterials in electrochemical sensors and biosensors”.*Chemosphere*, 136416, 2022.
193. Koventhan, C., “Polyol-assisted synthesis of spinel-type magnesium cobalt oxide nanochains for voltammetric determination of the antipsychotic drug thioridazine”, *Journal of Electroanalytical Chemistry* 898, 2021.
194. Kokulnathan, T., “One-step sonochemical synthesis of 1D β -stannous tungstate nanorods: An efficient and excellent electrocatalyst for the selective electrochemical detection of antipsychotic drug chlorpromazine”, *Ultrasonics Sonochemistry* 44, 231-239, 2018.
195. Gowda, J., “Manganese oxide nanoparticles modified electrode for electrosensing of antipsychotic drug olanzapine”, *Chemical Data Collections* 38, 100824, 2022.
196. Mohammadi-Behzad, L., “Highly sensitive voltammetric sensor based on immobilization of bisphosphoramidate-derivative and quantum dots onto multi-walled carbon nanotubes modified gold electrode for the electrocatalytic determination of olanzapine”, *Materials Science and Engineering: C* 60, 67-77, 2016.
197. Bagheri, R., “Facile stripping voltammetric determination of haloperidol using a high performance magnetite/carbon nanotube paste electrode in pharmaceutical and biological samples”, *Materials Science and Engineering*, 264-270, 2014.

198. Aravagiri, M., "Simultaneous determination of plasma haloperidol and its metabolite reduced haloperidol by liquid chromatography with electrochemical detection plasma levels in schizophrenic patients treated with oral or intramuscular depot haloperidol", *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications* 656, sy 2, 373-381, 1994.
199. Khan, M., "Gnal haploinsufficiency causes genomic instability and increased sensitivity to haloperidol", *Experimental neurology* 318, 61-70, 2019.
200. Naklua, W., Suedee, R., Lieberzeit, P., "Dopaminergic receptor–ligand binding assays based on molecularly imprinted polymers on quartz crystal microbalance sensors", *Biosensors and Bioelectronics* 81, 117-124, 2016.
201. Hiroyama, S., "Involvement of dopaminergic system in stress-induced anticonvulsant effect in juvenile mice", *Brain research* 1473, 104-113, 2012.
202. Mennickent, S., "Quantitative determination of haloperidol in tablets by high performance thin-layer chromatography", *Journal of separation science* 30, sy 5, 772-777, 2007.
203. Ebrahimzadeh, H., "Determination of haloperidol in biological samples using molecular imprinted polymer nanoparticles followed by HPLC-DAD detection", *International journal of pharmaceutics*, 453, 601-609, 2013.
204. Zhang, Terry Jr and Bartlett, "Sensitive liquid chromatography/tandem mass spectrometry method for the simultaneous determination of olanzapine, risperidone, 9-hydroxyrisperidone, clozapine, haloperidol and ziprasidone in rat brain tissue", *Journal of Chromatography B*, 276-281, 2007.
205. Yasui-Furukori, N., "Simultaneous determination of haloperidol and bromperidol and their reduced metabolites by liquid–liquid extraction and automated column-switching high-performance liquid chromatography", *Journal of Chromatography B* 805, sy 1, 175-180, 2004.
206. Vukmirovic, M., "Electrodeposition of metals in catalyst synthesis: The case of platinum monolayer electrocatalysts", *The Electrochemical Society Interface* 20, sy 2, 33, 2011.
207. Vukmirovic, S., "Electrodeposition of metals in catalyst synthesis", *The Electrochemical Society Interface*, 2011.
208. V. C. Farmer, "Vibrational spectroscopy in mineral chemistry", 1974.

209. Alves, T., “A new simple electrochemical method for the determination of bisphenol a using bentonite as modifier”, *Materials Science and Engineering*, 2019.
210. Derazkola, M., Ajabshir, Z., Niasari, S., “Novel simple solvent-less preparation, characterization and degradation of the cationic dye over holmium oxide ceramic nanostructures”, *Ceramics International*, 9593-9601, 2015.
211. Laysandra, L., “Adsorption and photocatalytic performance of bentonite-titanium dioxide composites for methylene blue and rhodamine B decoloration”, *Heliyon* 3, sy 12, 2017.
212. Mortazavi-Derazkola, S., Zinatloo-Ajabshir, S., Salavati-Niasari, M., “Facile hydrothermal and novel preparation of nanostructured Ho_2O_3 for photodegradation of eriochrome black T dye as water pollutant”, *Advanced Powder Technology* 28, sy 3, 747-754, 2017.
213. Abu-Zied, B., Asiri, A., “Genesis of nanocrystalline Ho_2O_3 via thermal decomposition of holmium acetate: Structure evolution and electrical conductivity properties”, *Journal of Rare Earths* 37, sy 2, 185-192, 2019.
214. Jia, Z., “Disordered atomic packing structure of metallic glass: toward ultrafast hydroxyl radicals production rate and strong electron transfer ability in catalytic performance”, *Advanced Functional Materials* 27, sy 38, 2017.
215. Kokulnathan, “An electrochemical platform based on yttrium oxide/boron nitride nanocomposite for the detection of dopamine”, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 349, 2021.
216. Sajid, “Bentonite-modified electrochemical sensors”, *Ionics*, 19-32, 2018.
217. Shiri, H., Ehsani, A., “A novel and facile route for the electrosynthesis of Ho_2O_3 nanoparticles and its nanocomposite with p-type conductive polymer: characterisation and electrochemical performance”, *Bulletin of the Chemical Society of Japan* 89, sy 10, 1201-1206, 2016.
218. Yadav, D., “Individual and simultaneous voltammetric determination of ascorbic acid, uric acid and folic acid by using a glassy carbon electrode modified with gold nanoparticles linked to bentonite via cysteine groups”, *Microchimica Acta* 184, sy 7, 1951-1957, 2017.
219. Žunić, M., “Electrooxidation of p-nitrophenol using a composite organo-smectite clay glassy carbon electrode”, *Applied surface science* 313, 440-448, 2014.

220. Vernekar, P., "Novel layered structured bentonite clay-based electrodes for electrochemical sensor applications", *Microchemical Journal* 159, 2020.
221. Shetti, N., "Fabrication of MWCNTs and Ru doped TiO₂ nanoparticles composite carbon sensor for biomedical application", *ECS Journal of Solid State Science and Technology* 7, sy 7, 30-70, 2018.
222. Kokulnathan, "An electrochemical platform based on yttrium oxide/boron nitride nanocomposite for the detection of dopamine", *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2021.
223. E. Brown, "Physical methods of chemistry, 510 New York: Wiley Interscience" *Rochester*, 1964.
224. Ahmed, M., Hossain, M., Tamiya, E., "Electrochemical biosensors for medical and food applications", *Electroanalysis: An International Journal Devoted to Fundamental and Practical Aspects of Electroanalysis* 20, sy 6, 616-626, 2008.
225. Mohammed, A., Samaka; S., "Bentonite coated with magnetite Fe₃O₄ nanoparticles as a novel adsorbent for copper (II) ions removal from water/wastewater", *Environmental Technology & Innovation* 10, 162-174, 2018.
226. El-Desoky, H., Ghoneim, M., "Assay of the anti-psychotic drug haloperidol in bulk form, pharmaceutical formulation and biological fluids using square-wave adsorptive stripping voltammetry at a mercury electrode", *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 38, sy 3, 543-550, 2005.
227. Ribeiro, F., "Electrochemical mechanism and kinetics studies of haloperidol and its assay in commercial formulations", *Electrochimica acta* 56, sy 5, 2036-2044, 2011.
228. Huang, F., "Sensitive detection of haloperidol and hydroxyzine at multi-walled carbon nanotubes-modified glassy carbon electrodes", *Sensors* 8, sy 3, 1879-1889, 2008.
229. El-Desoky, Ghoneim, "Assay of the anti-psychotic drug haloperidol in bulk form, pharmaceutical formulation and biological fluids using square-wave adsorptive stripping voltammetry at a mercury electrode", *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 543-550, 2005.
230. Bagheri, "Facile stripping voltammetric determination of haloperidol using a high performance magnetite/carbon nanotube paste electrode in pharmaceutical and biological samples", *Materials Science and Engineering*, 264-270, 2014.