



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**SEFALOSPORİN GRUBU İLAÇLARDAN
SEFOTAKSİM'İN BOR-KATKILI ELMAS ELEKTROT
İLE VOLTAMETRİK TAYİNİ**

Bilal TUNÇ

TEMEL ECZACILIK BİLİMLERİ ANABİLİM DALI
(ECZACILIK PROGRAMI)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Pınar TALAY PINAR

VAN-2023

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SEFALOSPORİN GRUBU İLAÇLARDAN
SEFOTAKSİM'İN BOR-KATKILI ELMAS ELEKTROT
İLE VOLTAMETRİK TAYİNİ**

Bilal TUNÇ

TEMEL ECZACILIK BİLİMLERİ ANABİLİM DALI
(ECZACILIK PROGRAMI)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Pınar TALAY PINAR

VAN-2023

KABUL VE ONAY



ETİK BEYAN

T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Yüksek Lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum “*Sefalosporin Grubu İlaçlardan Sefotaksim’in Bor-Katkılı Elmas Elektrot ile Voltametrik Tayini*” başlıklı tezim; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Bu tezdeki bütün bilgiler akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak hazırlanıp, bu kural ve ilkeler gereği, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yapılmış ve kaynak gösterilmiştir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Bilal TUNÇ

Tarih: 23-01-2023

İmza:

TEŞEKKÜR

Tez konusunun belirlenmesinden tezin tamamlanmasına kadar geçen her aşamada desteğini esirgemeyen, tez çalışmam süresince; tezin oluşumu, yazımı ve deneysel çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen, yalnızca akademik gelişim sürecinde değil her zaman fikirleri, önerileri ve destekleri ile yanımda olan değerli tez danışmanı hocam, Sayın Doç. Dr. Pınar TALAY PINAR’a şükranlarımı sunarım.

Deneysel sonuçların ve yapılan çalışmaların değerlendirilmesinde her daim yanımda olan ve bu sürecimde bilgisiyle beni aydınlatan çok sevgili Karina AMUDI’a teşekkürü borç bilirim.

Bilal TUNÇ
23.01.2023

ÖZET

TUNÇ B, Sefalosporin Grubu İlaçlardan Sefotaksim'in Bor-Katkılı Elmas Elektrot ile Voltametrik Tayini, Van Y.Y.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Temel Eczacılık Anabilim Dalı, Analitik Kimya Bilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Van, 2023. Bu çalışma, β -Laktam ailesinin yarı sentetik antibiyotik grubu olan üçüncü nesil Sefalosporinlerden olan sefotaksim'in, anodik ön işlem görmüş bor katkılı elmas elektrot (APT-BDDE) ile elektrokimyasal analizleri geniş bir pH aralığında kare dalga (KD) ve dönüşümlü voltametri (DV) teknikleri ile incelenmiştir. Analitik çalışmalardan önce, BDD elektrodunun performansını etkileyen faktörler detaylı çalışıldıktan sonra, ortamın pH'si tarama hızının etkisi, seçicilik ve yöntem parametrelerinin etkisi detaylı olarak araştırılmıştır. Bu analizlerden, sefotaksim etken maddesinin iyi belirlenmiş yükseltgenme pik basamaklarının gerilimleri sırasıyla, yaklaşık olarak 1.1 ve 0.9 V olarak belirlenmiştir. KDV teknik kullanılarak, çalışma aralığı 1-20 $\mu\text{g mL}^{-1}$ ($2.1 \times 10^{-6} - 4.2 \times 10^{-5}$ M) aralığında doğrusallık olduğu belirlenmiş ve pH 2.5 fosfat tamponu çözeltisi içinde gözlenebilme sınırı 0.22 $\mu\text{g mL}^{-1}$ (4.6×10^{-7} M) olarak bulunmuştur. Önerilen KDV tekniği ile ilaç formülasyonuna uygulanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Bor-katkılı elmas elektrot, İlaç formülasyon, Voltametri, Sefalosporinler, Sefotaksim.

ABSTRACT

TUNÇ B, Voltammetric Determination of Cefotaxime, a Cephalosporin Group Drug, with Boron-Doped Diamond Electrode, Van Y.Y.Ü. Institute of Health Sciences, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Department of Analytical Chemistry, Master Thesis, Van, 2023. In this study, electrochemical analyzes of cefotaxime, one of the third-generation cephalosporins, the semi-synthetic antibiotic group of the β -Lactam family, with an anodic pre-treated boron-doped diamond electrode (APT-BDDE) were investigated using square wave (SWV) and cyclic voltammetry (CV) techniques in a wide pH range. Before the analytical studies, after the factors affecting the performance of the BDD electrode were studied in detail, the pH of the medium, the effect of the scan rate, interference, and the effect of the method parameters were investigated in detail. From these analyses, the voltages of the well-defined oxidation peak steps of the active ingredient cefotaxime well-defined oxidation peak steps as 1.1 and 0.9 V, respectively. Using the SWV technique, linearity was determined in the working range of 1-20 $\mu\text{g mL}^{-1}$ (2.1×10^{-6} – 4.2×10^{-5} M), and the detection limit in pH 2.5 phosphate buffer solution was 0.22 $\mu\text{g mL}^{-1}$ (4.6×10^{-7} M) was found. The proposed SWV technique was applied to the drug formulation.

Key Words: Cephalosporins, Cefotaxime, Boron-doped Diamond Electrode, Drug formulation, Voltammetry.

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY.....	II
ETİK BEYAN.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
ÖZET.....	V
ABSTRACT.....	VI
İÇİNDEKİLER.....	VII
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	IX
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	XI
TABLOLAR LİSTESİ.....	XIII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Antibiyotikler ve Sınıflandırılması.....	3
2.1.1. Penisilinler.....	4
2.1.2. Sefalosporinler.....	4
2.1.3. Karbapenemler, monobaktamlar ve beta-laktamaz inhibitörleri...	6
2.2. Sefotaksim'in Yapısı ve Yapısal özellikleri.....	6
2.3. Sefotaksim'in Farmakinetik Özellikleri.....	7
2.4. Elektrokimya ve Elektroanalitik Yöntemler.....	7
2.5. Voltametri.....	10
2.5.1. Voltametrik sistem.....	11
2.5.2. Voltametrik teknikler.....	15
2.6. Sefotaksim ile İlgili Voltametrik Tayinler.....	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
3.1. Deneyde Kullanılan Kimyasallar.....	19
3.2. Araç-Gereçler.....	19
3.3. Yöntem.....	20
3.3.1. Elektrot ön işlemleri.....	20
3.3.2. Voltametrik analiz.....	20
4. BULGULAR.....	22
4.1. SEF'in Elektrokimyasal Davranışı.....	22

5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	29
KAYNAKLAR.....	31
ÖZGEÇMİŞ.....	33
EKLER.....	34
EK 1. Tez Orjinallik Raporu.....	34



SİMGELER VE KISALTMALAR

AA	: Askorbik asit
ABS Tamponu	: Asetat tamponu
YE	: Yardımcı elektrot
BDDE	: Bor katkılı elmas elektrot
BR Tamponu	: Britton-Robinson tamponu
BSS	: Bağlı standart sapma
C	: Derişim
cm	: Santimetre
DV	: Dönüşümlü voltametri
DC	: Doğru akım
DOP	: Dopamin
DPV	: Diferansiyel puls voltametrisi
Ep	: Pik gerilimi
f	: Frekans
H₂SO₄	: Sülfirik asit
HClO₄	: Perklorik asit
Hz	: Hertz
I	: Elektrik akımı
I_p	: Pik akımı
KDV	: Kare dalga voltametrisi
L	: Litre
LOD	: Gözlenebilme sınırı
LOQ	: Tayin alt sınırı
Log	: Logaritma
logV	: Tarama hızı logaritması
LSV	: Doğrusal süpürme voltametrisi
μA	: Mikroamper
μg/mL⁻¹	: Mikrogram/mililitre
μL	: Mikrolitre
mM	: Milimolar

M	: Molarite
mg	: Miligram
mL	: Mililitre
mol L⁻¹	: Mol/litre
mV	: Milivolt
mV s⁻¹	: Milivolt/saniye
n	: Deney sayısı
°C	: Santigrat
FT	: Fosfat tamponu
ppm	: Milyonda bir
R	: Direnç
R	: Korelasyon katsayısı
RE	: Referans elektrot
s	: Saniye
SWV	: Kare dalga voltametrisi
UA	: Ürik asit
V	: Volt
v	: Tarama hızı
√v	: Tarama hızı karekökü
WE	: Çalışma elektrotu
WHO	: Dünya sağlık örgütü

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Penisilin'in moleküler yapısı.....	4
Şekil 2.	Sefolosporinler'in moleküler yapısı.....	5
Şekil 3.	Sefotaksim'in moleküler yapısı.....	6
Şekil 4.	Elektroanalitik tekniklerin sınıflandırılması.....	9
Şekil 5.	Kütle aktarım yolları.....	10
Şekil 6.	Tipik bir elektrokimyasal hücre.....	12
Şekil 7.	Voltametrde kullanılan çeşitli çalışma elektrotları.....	13
Şekil 8.	Bor katkılı elmas elektrot.....	14
Şekil 9.	Farklı referans elektrotlar.....	14
Şekil 10.	Yardımcı (karşıt) elektrot.....	15
Şekil 11.	Farklı çalışma elektrotlarına ait dönüşümlü voltamogramlar.....	16
Şekil 12.	BDD elektrot üzerinde 80 µg mL ⁻¹ SEF'in 0.1 mol L ⁻¹ fosfat tamponu, pH 2.5 içerisinde üç döngüsel dönüşümlü voltamogramı. Gerilim tarama hızı, 100 mV s ⁻¹ , kesikli çizgi destek elektrolit çözeltisini göstermektedir.....	22
Şekil 13.	30 µg mL ⁻¹ SEF'in 0.1 M fosfat tamponunda (pH 2.5) farklı ön işlemlerle elde edilmiş voltamogramları. KD voltametri değişkenleri; Frekans: 25 Hz; Amplitüd: 30 mV, Gerilim adımı: 8 mV.....	23
Şekil 14.	Farklı destek elektrolitlerinde 30 µg mL ⁻¹ SEF çözeltilerinin KD voltamogramları. A: 0.1 M BR tamponu (pH:2-10), B: 0.1 M H ₂ SO ₄ , pH 4.8 asetat tamponu ve pH 2.5 fosfat tamponu. KD voltametri değişkenleri; Frekans: 25 Hz; amplitüd: 30 mV, gerilim adımı: 8 mV.....	24
Şekil 15.	30 µg mL ⁻¹ SEF'in pH 2.5 fosfat tamponu içindeki cihaz parametreleri optimizasyon eğrileri. A- Frekans aralığı 10-175 Hz, B- Gerilim aralığı 2-16 mV ve C- Amplitüd aralığı 10-70 mV.....	25
Şekil 16.	pH 2.5 fosfat tamponu APT- BDD elektrotta SEF'in değişen derişimlerine (1.0 - 20.0 µg mL ⁻¹) karşılık elde edilen KD	

voltamogramları ve ilgili kalibrasyon eğrisi. KD değişkenleri (puls amplitüd, 40 mV, frekans, 75 Hz, gerilim adımı, 10 mV).....	26
Şekil 17. 0.1 mol L ⁻¹ fosfat tamponu (pH 2.5) içindeki 5.0 (a) ve 15.0 (b) µg mL ⁻¹ CEF, 2.0 µg mL ⁻¹ ürik asit (c), 4.0 µg mL ⁻¹ askorbik asit (d) ve 2.0 ug mL ⁻¹ dopamin (e) ait KD voltamogramları.....	27



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Sefotaksim tayini ile ilgili daha önce literatürde bildirilen bazı voltametrik yöntemler.....	17
Tablo 2.	SEF'in tayinine dayalı analitik validasyon sonuçları.....	26
Tablo 3.	Farmasötik numunenin geri kazanımı ve bağıl standart sapması sonuçları.....	28



1. GİRİŞ

Analitik kimya, bilim ve tıbbın tüm alanlarında yararlı olan bir dizi güçlü fikir ve yöntemden oluşan bir ölçüm bilimidir. Analitik kimyacılar, pratik problemleri çözmek için bilim ve teknolojiyi kullanırlar. Analitik kimya bilimin, endüstrinin ve tıbbın her alanında uygulanmaktadır. Analitik kimya, maddenin kimyasal karakterizasyonu ve iki önemli sorunun cevabı ile ilgilenir: ne olduğu (nitel analiz) ve ne kadar (niceliksel analiz). Kimyasallar kullandığımız veya tükettiğimiz her şeyi oluşturur ve birçok maddenin kimyasal bileşiminin bilinmesi günlük hayatımızda önemlidir. Analitik kimya, örneğin ilaç, tarım, klinik, çevre, adli tıp, imalat, metalurji ve farmasötik kimya gibi kimyanın neredeyse tüm alanlarında önemli bir rol oynar.

İnsanlığa büyük yararlar sağlamış olan antibiyotikler uzun yıllardır kullanılan güçlü ilaçlardır. Antibiyotikler sayesinde günümüz insanının ömrü uzadığı düşünülmektedir. Sefalosporinler, antibiyotik sınıfında yer alan ve sayısı oldukça fazla olan bir grup ilaçtır. β -laktam ailesinin yarı sentetik grubu içinde yer alan Sefalosporinlerin ana biyokimyasal yapısındaki ortak yapı 7-aminosefalosporinik asittir. β -Laktam antibiyotikler, geniş antibakteriyel aktivite spektrumları ve düşük toksisiteleri nedeniyle insan tıbbında en sık kullanılmaktadır. Aktiviteleri, bakteriyel duvarın oluşumunu engelleyen bakteriler için hayati önem taşıyan bazı enzim reaksiyonlarının inhibisyonu yoluyla uygulanır. Sefalosporinler, penisilinler ile birlikte, geniş bir aktivite spektrumu ile baskın anti-mikrobiyal ajan sınıfını oluşturmaktadır. Sefotaksim (SEF) molekülünde metoksi-imino grubunun varlığı kimyasal ve elektrokimyasal davranışı açısından çok önemlidir. Sefotaksim (7- [α - (2-aminotiyazol-4-il) - α - (z) -metoksi iminoasetamido] -3- (1-metil asetat) -metil-3-sefem-4-karboksilat) alt solunum yolu enfeksiyonlarında, genito-üriner (idrar yolu) enfeksiyonlarında, jinekolojik enfeksiyonlarında, deri enfeksiyonlarında ve merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarında kullanılır.

Yapılan kaynakça araştırmasına göre SEF ilaç etken maddesinin tayinine yönelik yüksek performanslı sıvı kromatografi, spektrofotometrik, potansiyometrik gibi birçok analitik teknikler kullanılmıştır. Bu analitik teknikler oldukça pahalı ve zaman alıcı olmasının yanı sıra fazla organik çözücüler ve kimyasalların kullanılması elektrokimyasal

yöntemlere göre dezavantajdır. Elektrokimyasal yöntemler küçük hacimlerle çalışmaya imkan tanıyan ucuz tekniklerdir. Kısa sürede yapılan analizler sayesinde aynı gün içerisinde yapılan analiz sayısını da yapılan çalışmanın doğruluğunu, kesinliğini yüksek derecede etkilemektedir.

SEF'e ait elektrokimyasal çalışmalar incelendiği zaman genellikle modifiye edilmiş elektrotlar kullanılmıştır. Bu prosedürler oldukça zaman alıcı ve pahalı yöntemlerdir. Bu tez çalışmasında SEF etken maddesinin yalın bor katkılı elmas elektrot ile elektro-analitik yöntemle araştırıldığı herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu tez çalışmasında, SEF'in BDD elektrot ile voltametrik teknik kullanılarak, elektro-kimyasal özellikleri araştırılmış, tüm analitik method validasyon parametreleri ile hızlı, duyarlı, basit, seçici aynı zamanda daha ucuz bir voltametrik yöntem geliştirilmiştir. Bu geliştirilen yöntemle uygulanabilirliği ilaç dozaj formunda çalışılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

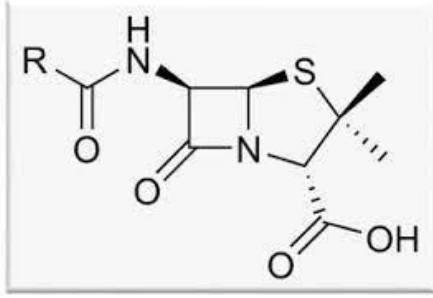
2.1. Antibiyotikler ve Sınıflandırılması

Antibiyotikler, bilindiği üzere insanlık için büyük yararlar sağlamış ve 75 yıldır kullanılan ilaçlardır. Antibiyotiklerin kullanımı ile birlikte insan ömründe en az 10 yıllık bir uzama sağladığı tahmin edilmektedir. Antibiyotiklerin en sade tanımı “doğada düşük konsantrasyonlarda zaten bulunmakta olan, bir mikroorganizmanın ürettiği, diğer bir mikroorganizmanın üremesini engelleyen maddeler” olarak tanımlanabilir. Antibiyotikler, hücre duvarı sentezi supresyonu, nükleik asit sentezi inhibisyonu, hücre zarı değişimi, protein sentez supresyonu ve DNA inhibisyonu gibi çeşitli etki mekanizmalarına sahiptir. β -laktamlar, kinolonlar, tetrasiklinler, makrolidler, sülfonamidler, aminoglikozitler, poliether iyonoforlar ve farklı fonksiyonel gruplara sahip glikopeptitler gibi kimyasal yapılarına dayalı farklı sınıflarda kategorize edilebilirler. İlk kez 1940’larda Amerikalı Biyokimyacı olan Selman A. Waksman antibiyotik terimini kullanmıştır. Bilindiği üzere, doğal olan antibiyotikler ekosistemin bir parçasıdır. Sir A. Flemming’in 1928 yılında *Penicillium notatum* kolonilerinden bakteri üremesini engellediğini tespit etmiş ve sonra penisilin ilaç olarak 1941 yılında kullanıma girmiştir. Böylelikle yeni bir dönemin başlangıcı olan “antibiyotik çağı” başlamıştır. Penisilinin kimyasal ana yapısı beta-laktam halkası olarak bilinen, 6-amino-penisilolik asit (6-APA)’tır. Dolayısıyla penisilinler, β -laktam grubu antibiyotiklerin ana üyesidir. Klinik endikasyon vakalarında en sık reçete edilen ilaçlar arasında beta-laktam antibiyotikler yer alır. β - laktam antibiyotikler, moleküler yapılarında bir beta -laktam halkasını kapsayan tüm antibiyotiklerden oluşan geniş spektrum antibiyotikler olarak sınıflandırılır. β - laktamlar, ortam pH ve sıcaklığında sadece hidrolize değil, aynı zamanda çeşitli reaktifler ile bölünmeye duyarlıdır (Ozumchelouei ve ark., 2020).

Yirminci yüzyılın 30’lu yıllarından itibaren ortaya çıkmaları, bakteriyel bulaşıcı hastalıklara karşı mücadeleyi büyük ölçüde değiştirmiştir. Biyokimyasal açıdan bakıldığında, bu ilaçların ortak bir özelliği olan 3-karbon ve 1-azot halkası (beta-laktam halkası) içermiş olmasıdır (O’Rourke ve ark., 2020; Hsia ve ark., 2019; McGettigan ve ark., 2017; Charani ve ark., 2019).

2.1.1. Penisilinler

Bu antibiyotikler (çoğu -silin son ekiyle biter), 6-animopenisilanik asit (laktam artı tiazolidin) halkası ve diğer halka yan zincirlerinden oluşan bir çekirdek içerir. Bu grup, doğal penisilinleri, beta-laktamaz dirençli ajanları, aminopenisilinleri, karboksipenisilinleri ve üre-ido-penisilinleri içerir (Evaggelopoulos ve ark., 2013; Švorc ve ark., 2012).

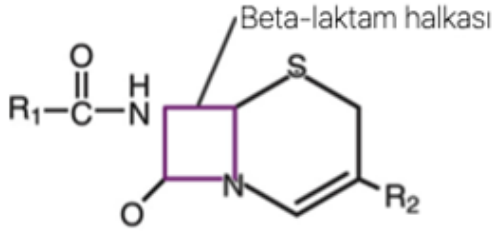


Şekil 1. Penisilin'in moleküler yapısı.

2.1.2. Sefalosporinler

Sefalosporinler yapısal ve farmakolojik olarak penisilin ile ilişkilidir. Onlar gibi sefalosporinler de bakteri hücre duvarının sentezine müdahale eden bir β -laktam halka yapısına sahiptir. Gram (+) ve Gram (-) bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılırlar. En güvenli ve en etkili geniş spektrumlu bakterisidal antimikrobiyal ajanlar arasındadırlar ve sonuç olarak en sık reçete edilen antibiyotik sınıfındırlar. Sefalosporinler, çevresel olarak ortaya çıkan kirleticiler olarak tanınırlar ve farmasötik olarak aktif bileşikler grubuna dahil edilirler, ancak bu maddeler için gösterge niteliğinde tolere edilebilir değerler henüz sabitlenmemiştir. Tabii ki, kullanımlarıyla ilgili ana endişelerden biri, dirençlerin gelişmesidir. Bu, atık su ve kanalizasyon arıtma tesislerinde ve ayrıca diğer çevre bölümlerinde zaten tespit edilmiştir. Bu durum, arıtılmamış kanalizasyonun çevreye doğrudan deşarjı ile ilişkili yüksek kendi kendine tedavi oranlarının su kalitesini güçlü bir şekilde etkilediği gelişmekte olan ülkelerde özellikle kritiktir (Baeza-Fonte ve ark., 2018).

Sefalosporinler, 7-aminosefalosporanik asit ve 3,6-dihidro-2 H-1,3-tiazan halkaları olan yan zincirler içerirler. Bu terminolojinin kabulü evrensel olmasa da, sefalosporinler geleneksel olarak beş sınıfa veya nesile ayrılır (Duan ve ark., 2021).



Şekil 2. Sefalosporinler'in moleküler yapısı.

Birinci nesil (kuşak) sefalosporinler, esas gram pozitif ve anaerob etkinlikleri olup, gram negatif etkinlikleri düşük olan sefaleksil, sefadroksil, sefazolin, sefalotin ilaçlarını içermektedir. İlk kullanıma giren sefalosporin sefalotin'dir. Ancak nefrotoksitesi nedeniyle günümüzde kullanılmamaktadır (Fernandez ve ark., 2021).

İkinci nesil (kuşak) sefalosporinler, gram negatif etkinliği birinci kuşağa göre daha fazla olan bu grup, hem gram pozitif hem de gram negatif ve anaerob etkinlikleri vardır. Ağız yoluyla kullanılabilen bu grupta, sefaklor, sefuroksim, sefotetan, sefoksitin yer almaktadırlar (Fernandez ve ark., 2021).

Üçüncü nesil (kuşak) sefalosporinler, gram negatif etkinlik ağırlıklı olan bu grup üyelerinin gram pozitif etkinlikleri ise düşüktür. Yarı ömürleri uzun ve bakterisidaldirler. Bu grupta yer alan ilaçlar ise sefotaksim, seftazidim, seftriakson, sefiksim'dir. Beyin omurilik sıvısına menenjitte iyi penetre olan bu grup üyelerinin anaerob etkinlikleri ise oldukça düşüktür (Fernandez ve ark., 2021; Bui ve Preuss, 2022).

Dördüncü nesil (kuşak) sefalosporinlerde ise sefepim yer almaktadır ve geniş bir spektruma sahiptir. Bu grup hem gram pozitif hem gram negatif hem de anaerob etkinliklerine sahiptir. Beta laktamazlara karşı dirençli ve febril nötropenide, yoğun bakımlarda kullanılır (Fernandez ve ark., 2021; Bui ve Preuss, 2022).

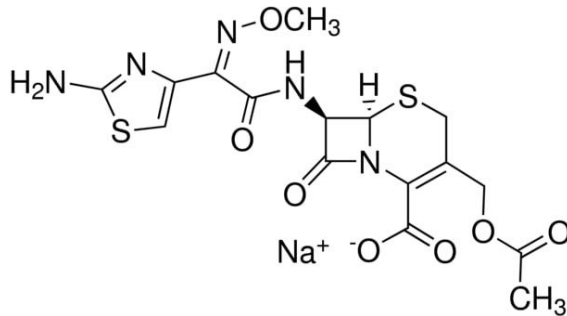
Beşinci nesil (kuşak) sefalosporinlerde ise seftarolin ve seftobiprole yer almaktadır. Bu grup yeni bir kuşaktır. FDA tarafından çocuklarda kullanımı uygun bulunmamıştır (Bui ve Preuss, 2022).

2.1.3. Karbapenemler, monobaktamlar ve beta-laktamaz inhibitörleri

Tanımlayıcı yapıları, beta-laktamazların çoğuna karşı koruma sağlayan bir beta-laktam halkasına bağlı bir karbapenemdir. Ancak bu bileşiklere karşı direnç önemli bir sorun oluşturur ve esas olarak gram-negatif patojenler, karbapenemaz olarak adlandırılan farklı beta-laktamaz sınıfları üretir. Öncelikle beta-laktam halkasını hidrolize eden ve inaktive eden enzimler olan serin beta-laktamazları (özellikle gram-negatif bakterilerde) inaktive ederek çalışırlar. Bu ajanlar, birinci nesil beta-laktamaz inhibitörlerini (klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktam) ve Klebsiella pneumoniae karbapenemaz gibi karbapenemaza karşı aktif olan daha yeni avibaktam ve vaborbaktamı içerir (Aslan ve ark., 2022).

2.2. Sefotaksim'in Yapısı ve Yapısal özellikleri

Sefotaksim sodyum (Şekil 1), sodyum (6R,7R)-7-[2-(2-amino-4-tiazolil)glioksilamido]-3-(hidroksimetil)-8-okso-5-tia-1-azabi-siklokt-2-en-2-karboksilat 72-(Z)-(O-metiloksim) olarak adlandırılan bir ilaç fermantasyon ürününün yarı sentetik bir türevidir. Moleküler formülü $C_{16}H_{16}N_5NaO_7S_2$ ve moleküler ağırlığı 477.45 g/mol'dür. Beyaz veya hafif sarımsı kristal bir tozudur. Suda serbestçe çözünür, metanolde ve etanolde az, organik çözücülerde ise pratik olarak çözünmez. 30°C'nin altındaki sıcaklıklarda, ışıktan korunan sıkıca kapatılmış bir kaptaki saklanmalıdır (Ali ve ark., 2021; Béranger ve ark., 2018). Sefotaksimde bulunan sefalosporinin karakteristik kimyasal grubu, bir β -laktam halkası ve bir dihidrotiazin halkası içeren 7-aminosefalosporinik asittir. Sefalosporinlerin karakteristik kimyasal yapısı Şekil 2'de sunulmuştur; temel yapıdaki karbon 7'ye bağlanan grup, sefotaksim'i sınıfındaki diğer moleküllerden ayırır (Pacifi, 2022).



Şekil 3. Sefotaksim'in moleküler yapısı.

2.3. Sefotaksim'in Farmakinetik Özellikleri

Sefotaksim, intravenöz veya intramüsküler enjeksiyonla uygulanan parenteral, üçüncü kuşak bir sefalosporin antibiyotiktir. Psödomonas hariç gram pozitif ve gram negatif organizmalara karşı aktiftir. Bu üçüncü nesil grupta stafilokok kapsamı azalır. Sefotaksim menenjit, alt solunum ve idrar yolu enfeksiyonları, pelvik inflamatuvar hastalık, cilt ve cilt yapısı enfeksiyonları ve gonore tedavisinde kullanılır. Sodyum sefotaksim, bakteri duvarının peptit bağ sentezini katalize etmekten sorumlu olan transpeptidaz enzimine geri dönüşümsüz olarak bağlanan üçüncü nesil bir sefalosporindir. Bu bağlanmanın ardından yapı bozulur ve bakteri hücre lizisine yol açar (Chen ve ark., 2020). Kuzey Amerika ve Avrupa'da, sefotaksim, günde 1-4 g sefotaksim olarak iki veya üç doz halinde intramüsküler veya intravenöz yollarla uygulanabilen liyofilize bir toz olarak ticari olarak mevcuttur. Şiddetli enfeksiyon durumunda günde 10-12 g uygulanabilir. Ağırlıklı olarak Haemophilus influenzae, penisiline duyarlı Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis ve diğer merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarının neden olduğu menenjit tedavisinde kullanılır (Kryuk ve ark., 2021). Sefotaksim intravenöz olarak uygulandığında plazma yarı ömrü yaklaşık 1 saat, intramüsküler olarak uygulandığında ise yaklaşık 1.5 saattir. Sefotaksim'in yaklaşık % 25-40'ı plazma proteinlerine bağlanır (Vercheval ve ark., 2018; Thorsted ve ark., 2020). Uygulanan dozun yaklaşık % 90'ı böbrekler tarafından, % 50'si değişmemiş biçimde ve % 20'si desasetilsefotaksim (sefotaksim'in ana metaboliti) olarak atılır. Desasetilsefotaksim orijinal molekülden daha az aktiftir, ancak sefotaksim ile çeşitli mikroorganizmalara karşı sinerjistik olarak etki eder (Elhewaty ve ark., 2019).

2.4. Elektrokimya ve Elektroanalitik Yöntemler

Elektrokimya, kendiliğinden kimyasal reaksiyonlar sırasında açığa çıkan enerjiden elektrik üretimi ve kendiliğinden olmayan kimyasal dönüşümler meydana getirmek için elektrik enerjisinin kullanılması çalışmasıdır. Konu hem teorik hem de pratik açıdan önemlidir. Çok sayıda metal, sodyum hidroksit, klor, flor ve daha birçok kimyasal elektrokimyasal yöntemlerle üretilmektedir. Piller ve yakıt hücreleri, kimyasal enerjiyi elektrik enerjisine dönüştürmekte ve çeşitli alet ve cihazlarda büyük ölçekte kullanılmaktadır. Elektrokimyasal olarak gerçekleştirilen reaksiyonlar enerji açısından verimli ve daha az kirletici olabilir. Bu nedenle, elektrokimya çalışması, çevre dostu yeni

teknolojiler yaratmak için önemlidir. Duyusal sinyallerin hücrelerden beyne ve hücreler arasındaki iletişimin elektrokimyasal kökenli olduğu bilinmektedir. Elektrokimya, bu nedenle, çok geniş ve disiplinler arası bir konudur.

Elektrokimya, yük ayrımı ile ilişkili kimyasal olayları içerir. Genellikle bu yük ayrımı, çözelti içinde homojen olarak veya elektrot yüzeylerinde heterojen olarak meydana gelebilen yük transferine yol açar. Gerçekte, elektro-nötralityi sağlamak için, zıt yönlerde iki veya daha fazla yük transfer yarı reaksiyonu gerçekleşir. Homojen redoks reaksiyonları dışında, bunlar genellikle bir hücrede çözeltiye daldırılmış farklı elektrotlarda meydana gelen boşlukta ayrılır. Bu elektrotlar, yükün taşınabilmesi için hem çözelti içinde (iyonik taşıma yoluyla) hem de harici olarak (elektrik telleri vb. yoluyla) iletken yollar ile bağlanır. Hücre konfigürasyonu izin verirse, iki elektrot reaksiyonunun ürünleri ayrılabilir. Her iki elektrottaki serbest enerji değişimlerinin toplamı negatif olduğunda, açığa çıkan elektrik enerjisi kullanılabilir (piller). Pozitif ise, elektrot reaksiyonlarının gerçekleşmesini ve kimyasal maddelerin dönüştürülmesini (elektroliz) zorunlu kılmak için dışarıdan elektrik enerjisi sağlanabilir. Elektrot reaksiyonları ve elektrot süreçleri anlaşıldıktan sonra, bu bilgi aşağıdakiler için kullanılabilir.

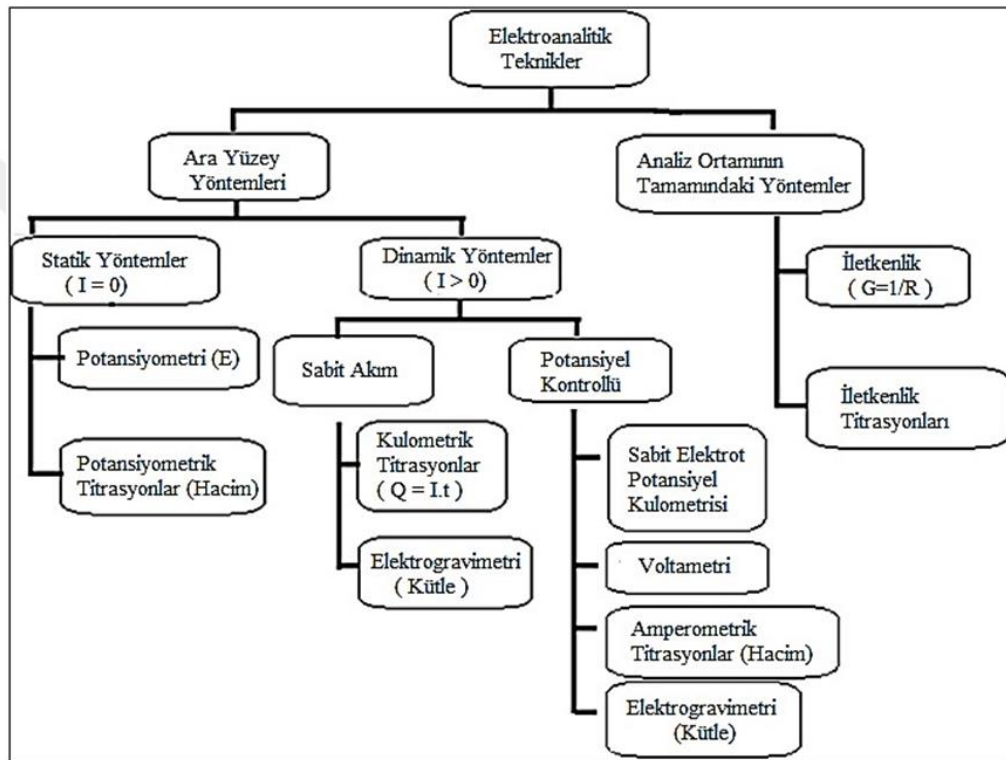
Elektrot reaksiyonlarını, belki elektrot malzemesini değiştirerek veya yeni elektrot malzemeleri geliştirerek, gerekli olan ve istenmeyen elektrot reaksiyonlarını önleyecek şekilde uyarlamak,

Biyoelektrokimyada olduğu gibi, elektroaktif türlerin konsantrasyonlarının ölçülmesinde olduğu gibi, birçok elektrot reaksiyonunun aynı anda veya ardışık olarak meydana geldiği karmaşık sistemleri incelemek, potansiyelin ve elektrot malzemesinin dengede veya denge dışında (potansiyometrik, amperometrik, voltametrik ve enzimde olduğu gibi) seçiciliğini kullanmak,

Bu nedenle uygulama yelpazesi çok geniştir. Elektroanaliz, potansiyometrik, voltametrik, endüstriyel elektroliz, elektrokaplama, piller, yakıt hücreleri, elektrokimyasal işleme ve korozyonun en aza indirilmesi dahil diğer birçok ilgili uygulama; biyosensörler ve biyoelektrokimya da kullanmak.

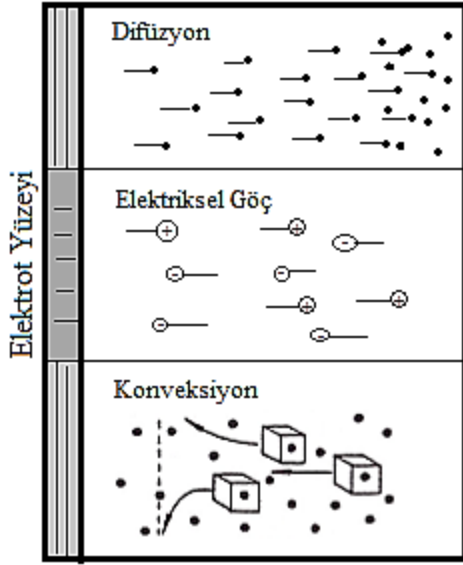
Elektroanalitik teknikler, kimyada kullanılan en eski enstrümantal yöntemler

arasında yer alsada gelişmeye devam etmektedir. Son yirmi yılda, bu alanda kimyasal ölçümlerle ilgili son derece heyecan verici araştırmalar yer almıştır. Elektroanalitik yöntemler (Şekil 4), analizi yapılacak olan maddeyi (analit) içeren bir elektrokimyasal hücrenin potansiyeli (volt) ve akımı (amper) ölçülerek, inceleyen bir grup teknikler sınıfıdır. İki ana kategorisi vardır. Bunlar; ara yüzey yöntemleri ve analiz ortamında gerçekleşen yöntemlerdir. Bu teknikler arasında sıklıkla literatürde yer alan potansiyometri, kulometri ve voltametridir (Wang ve ark., 1996).



Şekil 4. Elektroanalitik tekniklerin sınıflandırılması.

Birkaç basamakta elektrokimyasal tepkimeler gerçekleşebilir ve tepkimelerin hızlarını en yavaş basamak belirler. Elektrot yüzeyindeki elektroaktif türlerin farklı yollarla taşındığı bilinmektedir. Daha karmaşık sistemlerde ise elektron aktarım öncesi elektrolit çözeltisinde gerçekleşen kimyasal tepkimelerde söz konusudur. Elektron aktarımı/kütle taşınması olayı analitin türüne, destek elektrolit türüne, elektrot malzemesine ve deneysel koşullara bağlıdır. Elektriksel göç, konveksiyon ve difüzyon olmak üzere kütle taşınması üç farklı yolla gerçekleşmektedir.



Şekil 5. Kütle aktarım yolları.

Elektriksel göç; taneciklerin (yükü) elektriksel alanda hareket etmesi, konveksiyon; maddenin karıştırılması, çalışma (indikatör) elektrodun dönmesi/döndürülmesi ya da titreşimi gibi mekanik yollarla elektrot yüzeyine taşınması ve son olarak difüzyon ise, çözeltinin derişim farkından yararlanarak analitin derişimin fazla olduğu ana çözeltiden daha seyreltik olan elektrot yüzeyine hareket etmesidir.

Elektroanalitik yöntemlerin diğler prosedür türlerine göre belirli genel avantajları vardır. Bunlar;

- Genellikle bir elementin belirli bir yükseltgenme durumuna özgüdür.
- Kullanılan aletler nispeten ucuzdur.
- Kimyasal türlerin derişimleri yerine aktivite hakkında bilgi vermesidir.

2.5. Voltametri

Voltametri olarak bilinen elektrokimya dalı, polarografinin keşfinden geliştirilmiştir. Voltametri farklı analitik amaçlar için kullanılır. Özellikle toksik atık analizlerinde, ilaç, gıda, adli tıp, tarımda pestisit analizlerinde ve kalitatif-kantitatif analiz uygulamalarında sıklıkla kullanılan yöntemlerdendir.

Tüm bu yöntemlerde, potansiyel uygulanarak, akım ölçülür, potansiyel uygulama

yolu ve zamanlaması gibi küçük bir fark vardır. Bu farklılıklar çeşitli kimyasal, elektrokimyasal ve fiziksel bilgiler verebilir. Analizler, kimyasal reaksiyonlar için hız sabitleri, redoks reaksiyonlarında yer alan elektronlar ve difüzyon sabitleri hakkında bilgi verir. Voltametri, bir elektrotun yüzeyine sabit ve/veya değişen bir potansiyel uygulanması ve ortaya çıkan akımın üç elektrotlu bir sistemde ölçmesine dayanır. Bu yöntem, bir analitin indirgeme/yükseltgenme potansiyelini ve elektrokimyasal reaktivitesini ortaya çıkarabilir.

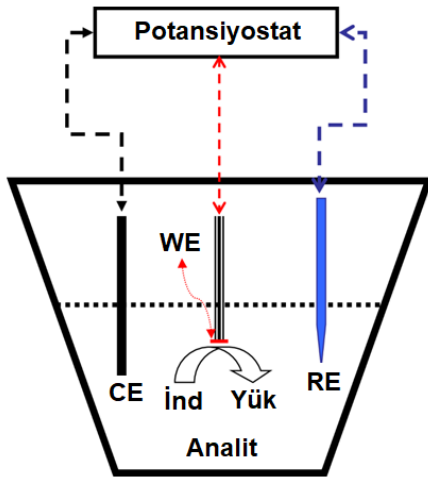
Voltametri, elektrot-çözelti arayüzlerindeki elektrot reaksiyonlarının akım-potansiyel eğrileri ile yorumlandığı bir elektrokimyasal bir tekniktir. Voltamogram adı verilen akım- potansiyel eğrileri, kararlı durum ölçümleri dışında ölçüm süresiyle büyük ölçüde değişir ve bu nedenle zaman değişkenlerine dikkat etmek gereklidir. Potansiyel, geleneksel voltametride bir kontrol değişkenidir ve akım, belirli bir zamanda uygulanan potansiyelin bir fonksiyonu olarak algılanan bir değişkendir.

2.5.1. Voltametrik sistem

Voltametrik sistem, analizin gerçekleştiği elektrokimyasal hücre, analitin ve destek elektrolitten oluşan çözelti ortamı ve üç elektrotun bağlı olduğu elektriksel sistemden oluşur. Elektrotlar ve elektrotların bağlı olduğu bu sistem voltametrimin anahtarlarıdır.

A- Elektrokimyasal hücre

Elektrokimyasal hücre, analizi gerçekleştirilecek olan madde (analit) ile tepkimeye girmeyen malzemelerden (teflon, cam, polietilen) oluşur. Şekil 6'da tipik bir elektrokimyasal hücre gösterilmiştir.



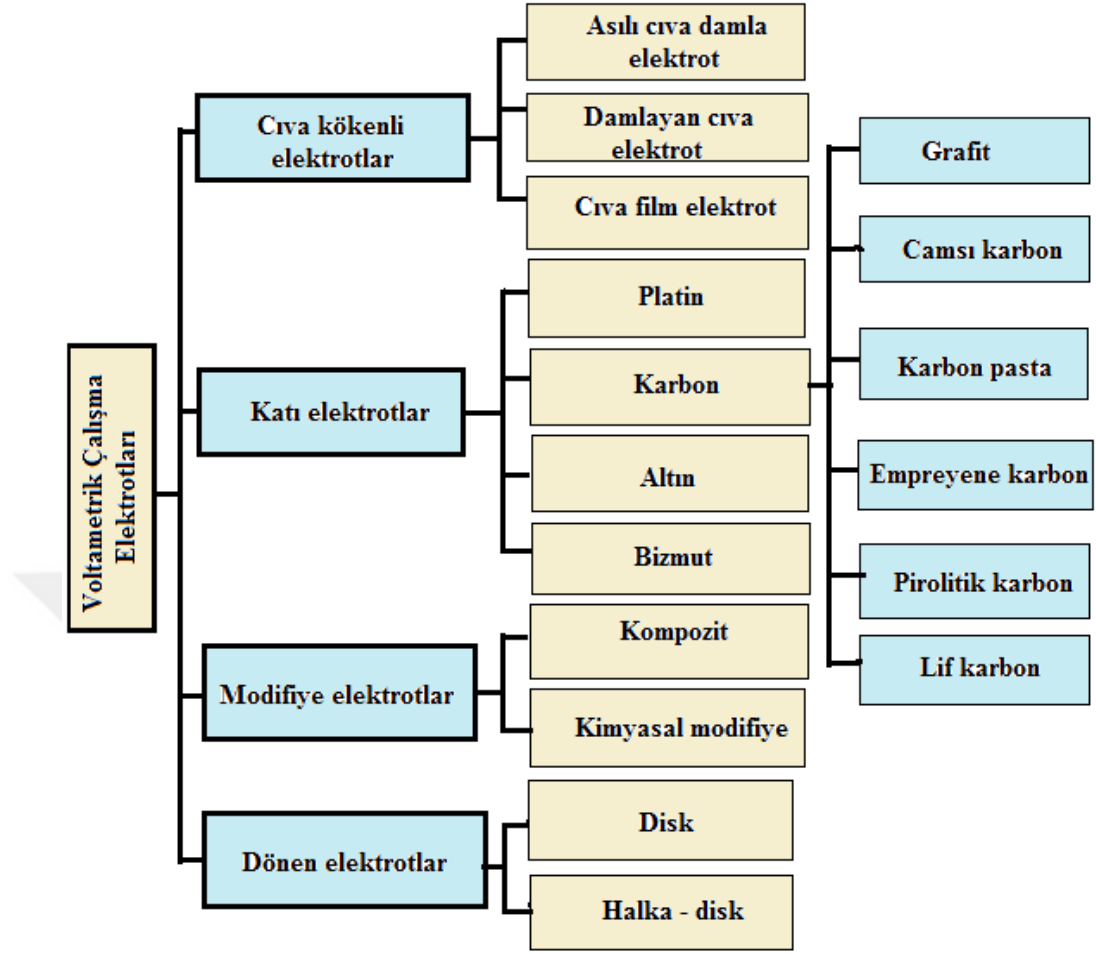
Şekil 6. Tipik bir elektrokimyasal hücre.

Elektrokimyasal hücrede yukarıdaki şekilde de görüldüğü gibi üçlü elektrot sisteminde, destek elektrolit ve analit bulunmaktadır.

B. Voltametrde kullanılan elektrotlar

Üçlü elektrot sistemi, referans (karşılaştırma) elektrotu, çalışma (indikatör) elektrotu, ve karşıt (yardımcı) elektrottan oluşmaktadır. Bu elektrotlar aşağıda detaylı olarak anlatılmıştır.

Temelde gerilimin kontrol edildiği ve hücreden geçen akımın ölçüldüğü elektrot, indikatör (çalışma) elektrodudur. Bu elektrot, analizi yapılacak olan maddenin elektrokimyasal olaylarının (indirgenme ve/veya yükseltgenme) gerçekleştiği elektrottur. Çalışma (indikatör) elektrotlarının hem kimyasal hem de fiziksel özellikleri sayesinde voltametrde kullanılan elektrotlar belirli türde ve sayıdadır. Çalışma elektrotlarının potansiyel aralığı pH, destek elektrolit çözeltisi ve elektrotlara bağlı olarak değişir. Voltametrde kullanılan çalışma elektrotlarının polarize olabilmesi için yüzey alanlarının oldukça küçük olması gerekir. Şekil 7’de voltametrde kullanılan çalışma elektrotları gösterilmiştir.

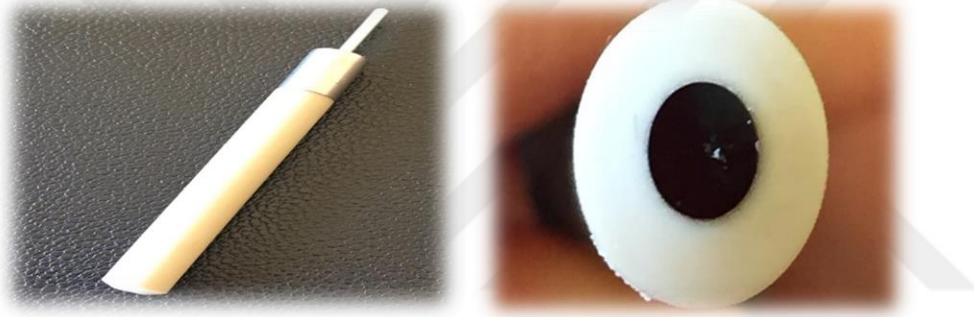


Şekil 7. Voltametri de kullanılan çeşitli çalışma elektrotları.

Cıva elektrotlar, indirgenme potansiyeli oldukça geniş olan bir elektrottur ve yüzeyinde hidrojen çıkışı fazladır. Bu elektrotların en önemli avantajı, her analiz sonrasında yeni bir yüzey kullanılıyor olmasıdır. Katı elektrotlar ise platin, altın, rutenyum, nikel, palladyum gibi metallerden oluşmasıdır. En fazla kullanılan katı elektrotlar arasında karbon pasta, camısı karbon, grafit ve elmas elektrotlar gelir. Camısı karbon elektrot, geniş bir potansiyel aralığına sahip yüksek iletkenlik gösteren bir elektrot olurken, elmas elektrot elektriği iletmez. Grafit ise yumuşak ve gözenekli yapıya sahip olduğu için yüksek adsorpsiyona sahiptir. Karbon elektrotların en önemli özelliği hem yükseltgenme hem de indirgenme bölgesinde çalışılabilir olmasıdır. Bunun yanı sıra ekonomik ve inert olması da diğer özellikleri arasındadır.

Karbon elektrotlar arasında son yıllarda çok popüler olan bir diğer elektrot ise bor-katkılı elmas elektrotudur.

Bor katkılı elmas (BDD) elektrot (Şekil 8), sulu bir çözeltide geniş bir potansiyel pencereye sahip, fiziksel, kimyasal ve elektrokimyasal olarak kararlı bir elektrot malzemesidir. Bu özelliklerinden dolayı BDD elektrotları, elektrolitik prosesler ve elektrokimyasal enerji cihazları gibi birçok elektrokimyasal alanda kullanılabilmektedir. Elektroanaliz uygulamalarında, BDD elektrotlarının elektrokimyasal uygulamalarda önemli bir yeri vardır. Oldukça geniş bir gerilim aralığına ek olarak BDD, düşük arka plan akımı ve yüzey adsorpsiyonunda inertlik gibi elektrot kirlenmesine direnen faydalı özelliklere sahip olması, BDD elektrotlarının hassas ve güvenilir elektrokimyasal tespiti için kullanılmasını sağlar. Bu temel özelliklerinin yanı sıra, elektrodun optimizasyonu için yüzey ön işlemi (anodik ve katodik ön işlem) ve yüzey modifikasyonu ile işlevselleştirilebilmeleri de BDD elektrotlarının değerli bir özelliğidir (Kondo, 2022).



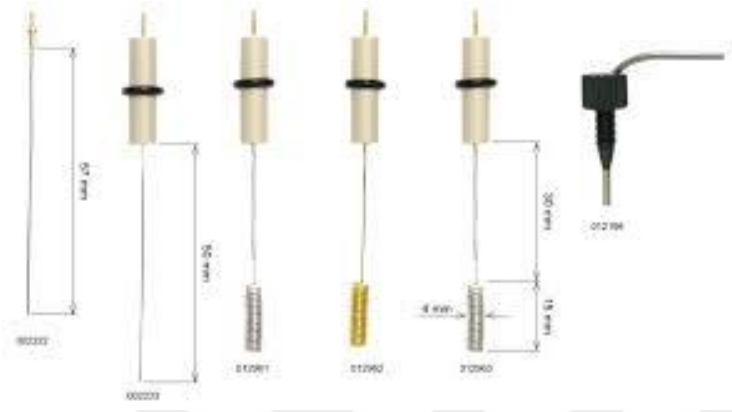
Şekil 8. Bor katkılı elmas elektrot.

Referans elektrot, metal-metal iyonlardan oluşur. En çok kullanılanlar gümüş-gümüş klorür elektrotu (Ag/AgCl) ve doymuş kalomel elektrottur. Şekil 9’de farklı ortamlarda kullanılan çeşitli referans elektrotlar gösterilmiştir. Referans elektrotlar, çalışma elektrotunun gerilimini ölçmek için kullanılır ve akım geçmediği sürece sabit bir elektrokimyasal potansiyele sahip olmalıdır.



Şekil 9. Farklı referans elektrotlar.

Karşıt veya yardımcı elektrot (Şekil 10) ise hücre içinden akımın geçebilmesini sağlayan elektrottur. Basitçe, hücre devresini tamamlayan bir iletkenidir. Çalışma elektrodu aracılığıyla çözeltiye akan akım, yardımcı elektrot aracılığıyla çözeltiyi terk eder. Karşı elektrot, platin veya karbon gibi reaktif olmayan, yüksek yüzey alanlı bir elektrot olmalıdır.



Şekil 10. Yardımcı (karşıt) elektrot.

2.5.2. Voltametrik teknikler

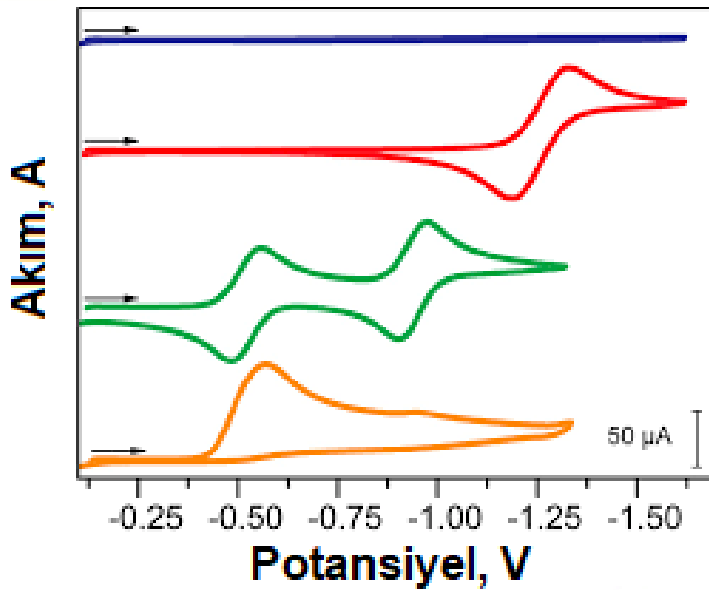
Voltametrik yöntemler uygulanan potansiyel uyarma sinyallerine göre çeşitlilik göstermektedir. Bunlar arasında en yaygın olarak doğrusal taramalı, kare dalga, diferansiyel puls ve dönüşümlü voltametri kullanılmaktadır.

Bir elektrokimyasal hücrede, potansiyelin doğrusal olarak artarken ya da azalırken, akımın ölçülmesine dayanan voltametrik yöntem doğrusal taramalı voltametridir. Genellikle, potansiyel hız taraması $10-1000 \text{ mV s}^{-1}$ aralığında gerçekleştirilir. Çalışma (indikatör) elektrodunun potansiyeli başlangıç potansiyelinden, maddenin indirgenme-yükseltgenme potansiyeline doğru zamanla doğrusal olarak değiştiğini göstermektedir.

Kare dalga voltametri; bir merdiven dalga biçimi üzerine simetrik bir kare dalga darbesi bindirilir. Burada ileri kare darbe merdiven basamağı ile çakışmaktadır. İleri akım ve ters akımlar ölçülür, aralarındaki farkla net akım ölçülür. Elektroaktif türlerin konsantrasyonu, pik yüksekliği ile doğru orantılıdır. Oldukça hızlı ve duyarlı bir voltametrik tekniktir.

Kimyanın birçok alanında önemli ölçüde yer alan ve çok yaygın olarak kullanılan dönüşümlü voltametri, başlı başına bir elektroanalitik teknik haline gelmiştir. Genellikle redoks proseslerinin incelenmesinde, inceleme altındaki elektrotların iyonları ve yüzey atomları arasındaki elektrokimyasal reaksiyonların analizlerinde, reaksiyon ürünlerinin stabilitesini elde etmek, reaksiyon ara maddelerini anlamak ve elektrot reaksiyon mekanizmaları hakkında kalitatif bilgi almak için kullanılır. Elektrot yüzeyinden elektrolit iyonları ve elektronlar arasındaki yük transfer reaksiyonları hakkında bilgi veren önemli bir voltametrik tekniktir. Üç elektrotlu bir elektrokimyasal hücrede, dönüşümlü voltametri ile akımı gözlemlerken, çalışma elektrotuna uygulanan potansiyelin hem ileri hem de geri yönlerde (bazı tarama hızlarında) değiştirilmesine dayanır. Bu teknik ile, çalışma elektrotları ve karşıt (yardımcı) elektrotlar arasında geçen akım ölçülürken, çalışma ve referans elektrotları arasında ise elektrot potansiyelinin doğrusal ve döngüsel değişimi incelenir.

Dönüşümlü voltametri (DV), çalışmanın yapıldığı potansiyodinamik bir elektrokimyasal ölçümdür. Elektrotun potansiyeli, başlangıç potansiyeline geri dönmek için ters yönde uygulanır. Bu döngüler bir ya da birçok kez tekrarlanabilir. Dönüşümlü voltamogram, akıma karşı uygulanan potansiyelin grafiğini verir. Şekil 10'da farklı çalışma elektrotlarına ait dönüşümlü voltamogramlar verilmiştir.



Şekil 11. Farklı çalışma elektrotlarına ait dönüşümlü voltamogramlar.

Reaksiyon ürünlerinin stabilitesini, redoks reaksiyonlarında ara maddelerin varlığını, reaksiyonu belirlemek için çeşitli redoks işlemlerini incelemek için sıklıkla kullanılır.

Genel olarak, çeşitli çözünmüş inorganik ve organik maddelerin kantitatif tayini için rutin olarak voltametrik teknikler kullanılır. Çeşitli ortamlarda yükseltgenme-indirgeme tepkimelerinin temel basamakları, yüzeyler üzerinde elektron transferi ve reaksiyon mekanizmaları, adsorpsiyon işlemleri, elektron transfer basamaklarının kinetiği ve taşınması, türleşme dahil olmak üzere çeşitli amaçlar için voltametrik teknikler yaygın olarak kullanılır. Voltametrik yöntemler oldukça fazla ve farklı alanlarda kullanılmaları nedeniyle elektroanalitik yöntemler arasında önemli bir rolü vardır. Hızlı, basit, duyarlı ve ucuz olması nedeniyle birçok alanda elektrokimyasal yöntemler tercih edilmektedirler. Bu sayede voltametrik yöntemleri kullanımı artmıştır.

2.6. Sefotaksim ile İlgili Voltametrik Tayinler

Literatür araştırmasında elektrokimyasal analizi gerçekleştirilen sefotaksim'in analitiksel açıdan farklı tekniklerle analizleri gerçekleştirildiği görülmektedir. Ancak bu tez kapsamında sefotaksim'e ait farklı çalışma elektrotları kullanılarak yapılan çalışmalardan bazıları Tablo 1'de sunulmuştur. Tabloya bakıldığı zaman özellikle yalın camsı karbon ve karbon pasta elektrodun olduğu göze çarparken, aynı zamanda damlayan civa elektrodu ile de çalışılmıştır.

Tablo 1. Sefotaksim tayini ile ilgili daha önce literatürde bildirilen bazı voltametrik yöntemler.

Elektrot	Doğrusallık Aralığı (M)	LOD (M)	Kaynak
HMDE	7.5×10^{-9} - 1.0×10^{-7}	8.0×10^{-10}	Aleksić ve ark., 2006
GCE	3.0×10^{-9} - 7.2×10^{-7}	2.0×10^{-9}	Vasantharahavan ve ark., 2021
GCE	1.0×10^{-6} - 6.0×10^{-5}	4.0×10^{-7}	Yue ve ark, 2022
GCE	1.0×10^{-6} - 6.0×10^{-5}	3.0×10^{-7}	Doğan ve ark., 2009
GCE	4.0×10^{-9} - 1.0×10^{-7}	1.0×10^{-9}	Shahro ve ark., 2012

HMDE: Damlayan civa elektrodu, GCE: Camsı karbon elektrodu; CPE: Karbon pasta elektrodu

Literatür taramasında SEF’e ait bor katkılı elmas ile çalışmasına rastlanmamıştır. Dolayısıyla gerçekleştirilen bu tez çalışması literatürdeki boşluğu doldurması açısından önemlidir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deneyde Kullanılan Kimyasallar

Tüm kimyasallar, Sigma-Aldrich ve Merck şirketlerinden (İstanbul, Türkiye) satın alınmıştır. Destek elektrolit olarak 0.1 mol L^{-1} Britton-Robinson (BR) tamponu (pH 2.0-8.0) kullanılmıştır. Bu tamponu oluşturan diğer kimyasallardan fosforik asit, % 85 saflıkta, borik asit ve asetik asit ise %100 saflıkta kullanılmıştır. 0.1 mol L^{-1} fosfat tamponu (pH 2.5 ve 7.4), 0.1 mol L^{-1} asetat tamponu (pH 4.8), $0.1 \text{ mol L}^{-1} \text{ HNO}_3$ (% 65 saflık) ve $0.1 \text{ mol L}^{-1} \text{ H}_2\text{SO}_4$ (%95-97 saflıkta), destek elektrolit çözeltileri olarak kullanılmıştır. Sefotaksim sodyum tuzu, Sigma (İstanbul, Türkiye) tarafından sağlanmıştır. Seçicilik çalışmalarında kullanılan dopamin, ürik asit ve askorbik asit ise sigma tarafından temin edilmiştir. Tüm çözeltiler, oda sıcaklığında ultra saf su ($18.2 \text{ M}\Omega$, Millipore Simplicity) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

3.2. Araç-Gereçler

Voltametrik çalışmalar elektrokimyasal analizör AUTO LAB TYPE III (NOVA 2.1.2. yazılım paketi (EcoChemie, Hollanda)) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Voltametrik deneyler için kare dalga voltametrisi kullanıldı ve yapılan tüm deneyler sonucunda elde edilen sinyaller, cihazın yazılım programında zemin düzeltmesi [temel düzeltme, Savitzky ve Golay filtresi (seviye 2), pik genişliği 0.01 V] ile yapılmıştır. İndikatör (çalışma) elektrodu olarak bor-katkılı elmas elektrot (3 mm çapında ve 1000 ppm bor içeriğine sahip Windsor Scientific Ltd., UK) kullanılmıştır. Karşılaştırma elektrotu (referans elektrot) olarak Ag/AgCl elektrot ($3.0 \text{ mol L}^{-1} \text{ NaCl}$; MF 2012, BASi®, ABD) ve yardımcı elektrot olarak platin tel elektrot (MW 1032, BASi®) kullanılmıştır. Elektrokimyasal hücre pyrex camdan yapılmış olup, elektrotlar, üç elektrot girişli hücre kapağı (C-3 Cell Stand; BASi®) kullanılmıştır. Montajın alt kısmında manyetik karıştırıcı bulunmakta olup, çözelti ortamının karıştırıldığı durumlarda mıknatıs kullanılmaktadır. pH ölçümleri için WTW-pH 720 cihazı kullanılmıştır.

3.3. Yöntem

3.3.1. Elektrot ön işlemleri

BDD elektrotunun anodik veya katodik (karşılaştırma amacıyla) ön işlemi, diğer elektrokimyasal deneylere başlamadan önce günde bir kez +1.8 veya -1.8 V (her ikisi için de) 180 s uygulanarak 0.5 mol L⁻¹ H₂SO₄ varlığında gerçekleştirilmiştir. Bireysel ölçümler arasında, tekrarlanabilir ve güvenilir sonuçlar elde etmek için aynı koşullar altında 60 saniye boyunca bir aktivasyon programı uygulanmıştır.

3.3.2. Voltametrik analiz

Bu çalışmada, sefalosporin grubundan bir antibiyotik olan sefotaksim'in elektrokimyasal özellikleri ilk kez anodik ön işlem görmüş bir BDD elektrotu kullanılarak araştırılmış ve kantifikasyonu için kare dalga voltametrik bir yöntem geliştirilmiştir. Geliştirilen voltametrik yöntemin duyarlılığı, seçiciliği, doğruluğu, tekrarlanabilirliği ve uygulanabilirliği bulgularla ortaya konmuştur. Geliştirilen bu yöntem, herhangi bir ön konsantrasyon işlemine ve zamana ihtiyaç duymadan, hızlı ve küçük hacimli numunelerle çalışan ucuz ve hassas bir yöntem geliştirerek bibliyografyadaki kromatografik ve spektroskopik yöntemlere alternatif olabilir.

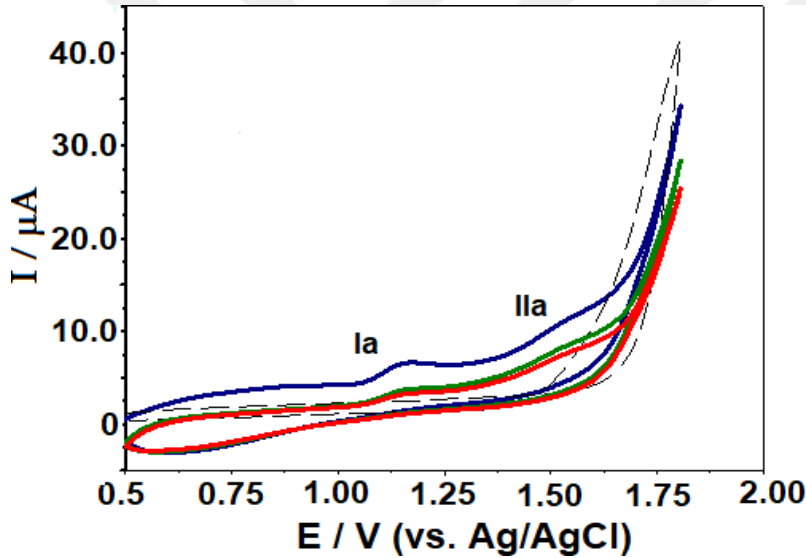
SEF'in elektrokimyasal davranışı üzerine ön çalışmalar için dönüşümlü voltametri (DV), ardından analitik performansı ve yöntemin uygulanabilirliğini değerlendirmek için kare dalga voltametri (KDV) kullanıldı. SEF'in ön konsantrasyonu, ön işlem uygulanmış (anodik-katodik) BDD elektrotunun numune çözeltisine daldırılmasıyla gerçekleştirilmiştir. Çözelti dinlenme süresinden sonra (5 s) arka plan akımı, anodik taramalar, KDV kullanılarak +0.5 ile +1.8 V potansiyel aralığında gerçekleştirilmiştir. Analitik uygulama için, SWV için optimize edilmiş cihaz parametreleri olan frekans, 75 Hz; puls genliği, 40 mV; gerilim adımı, 10 mV olarak kullanılmıştır. Tüm voltametrik ölçümler laboratuvar sıcaklığında üç tekrarla gerçekleştirilmiştir. Gözlenebilirlik sınırı (GS, LOD) ve tayin alt sınırı (TAS, LOQ), ilgili doğrusal denklemin eğimi ve doğrusallık aralığının en düşük konsantrasyonunun pik akımlarının (on ölçüm) standart sapması ile hesaplanmıştır.

Yöntemin uygulanabilirliği yerel hastaneden alınan EQİTAX® enjekte edilebilir

4. BULGULAR

4.1. SEF'in Elektrokimyasal Davranışı

SEF'in, BDD elektrot yüzeyindeki elektrokimyasal tepkimesini anlamak için 0.1 mol L^{-1} fosfat tamponu, pH 2.5 olan çözelti içinde $80 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$ SEF'in anodik tarama yönünde +0.5 ile +1.8 V gerilim aralığında ve 100 mV s^{-1} tarama hızında elde edilen üç döngü dönüşümlü voltamogramları alınmıştır (Şekil 12). Voltamogram incelendiğinde SEF'in yaklaşık olarak +1.1 V'da birinci yükseltgenme piki (Ia) ve daha yüksek potansiyelde (+1.5 V) ikinci yükseltgenme piki (IIa) görülmüştür. Katodik yönde tarama yapıldığında herhangi bir indirgenme piki gözlenmemiştir. Dolayısıyla bu elektrokimyasal tepkimenin tersinmez olduğunu göstermektedir.



Şekil 12. BDD elektrot üzerinde $80 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$ SEF'in 0.1 mol L^{-1} fosfat tamponu, pH 2.5 içerisinde üç döngüsel dönüşümlü voltamogramı. Gerilim tarama hızı, 100 mV s^{-1} , kesikli çizgi destek elektrolit çözeltisini göstermektedir.

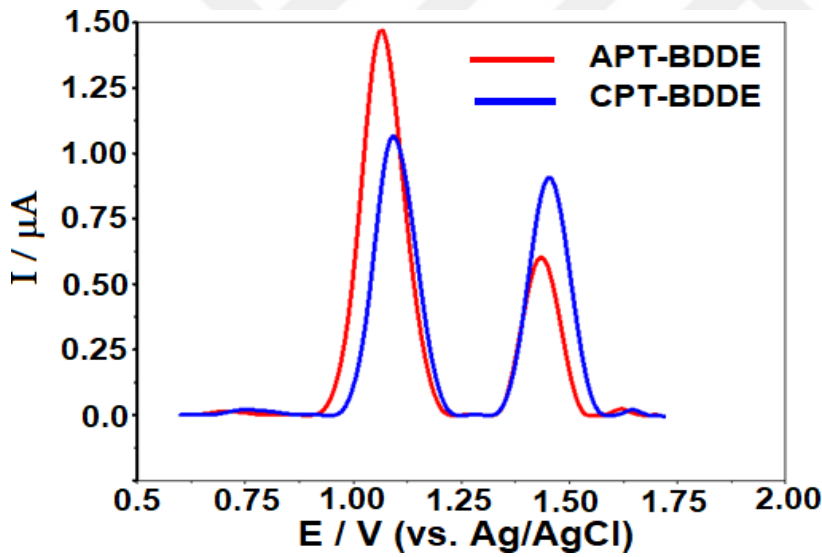
Dönüşümlü voltametri tekniği kullanılarak, gerilim tarama hızının SEF'in anodik pik akımı ve anodik pik gerilimleri üzerine etkisini incelemek için; $80 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$ SEF'in $25\text{-}500 \text{ mV s}^{-1}$ hız tarama aralığında, pH 2.5 fosfat tamponu çözeltisinde dönüşümlü voltamogramları kaydedilmiştir. Aşağıda verilen eşitliklerde görüldüğü gibi gerilim tarama hızı ve pik akım şiddeti (1) arasında doğrusal bir ilişki olmasının yanı sıra tarama hızının logaritması ile pik akımının logaritması (2) arasındaki doğrusal ilişkinin eğimi 0.5'ten küçük olması SEF'in elektrokimyasal tepkimenin difüzyon kontrollü olduğunu

göstermektedir.

$$i_p (\mu A) = 0.014 v (mV s^{-1}) + 3.0755, r = 0.994 \quad (1)$$

$$\log i_p (\mu A) = 0.395 \log v - 0.0988, r = 0.997 \quad (2)$$

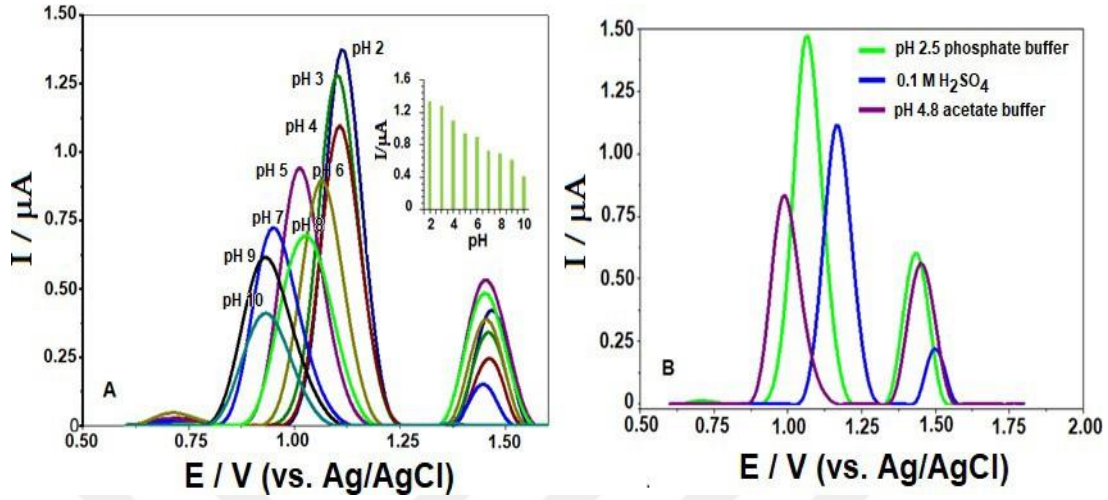
0.5 mol L⁻¹ H₂SO₄ ortamında, SEF'in BDD elektrot üzerindeki etkisi uygulanan anodik (+1.8 V/ 60 s) ve katodik (-1.8 V/ 60 s) yöndeki tarama ile belirlenmiştir. Şekil 13'te verilen kare dalga voltamogramlarında görüldüğü gibi elektrot temizliği anodik yönde (APT) uygulama yapıldığında katodik yönde (CPT) uygulamaya göre I_a yükseltgenme pik akımı daha iyi bir sonuç göstermiştir. Aynı şekilde dönüşümlü voltamogramlarında benzer sonuçlar elde edilmiştir. Yapılan bu çalışmalarda analitik analizler I_a'ya göre (hem tekraredilebilir hem de duyarlılık açısından) değerlendirilmiştir. Bu anlamda bundan sonraki analizlerde yükseltgenme piki I_a olarak seçilmiş ve temiz, tekraredilebilir bir yüzey elde etmek için anodik ön işlem uygulanmıştır.



Şekil 13. 30 µg mL⁻¹ SEF'in 0.1 mol L⁻¹ fosfat tamponunda (pH 2.5) farklı ön işlem görmüş bor katkılı elmas elektrot ile alınmış KD voltamogramları. KD voltametri değişkenleri; Frekans: 25 Hz; Amplitüd: 30 mV, Gerilim adımı: 8 mV.

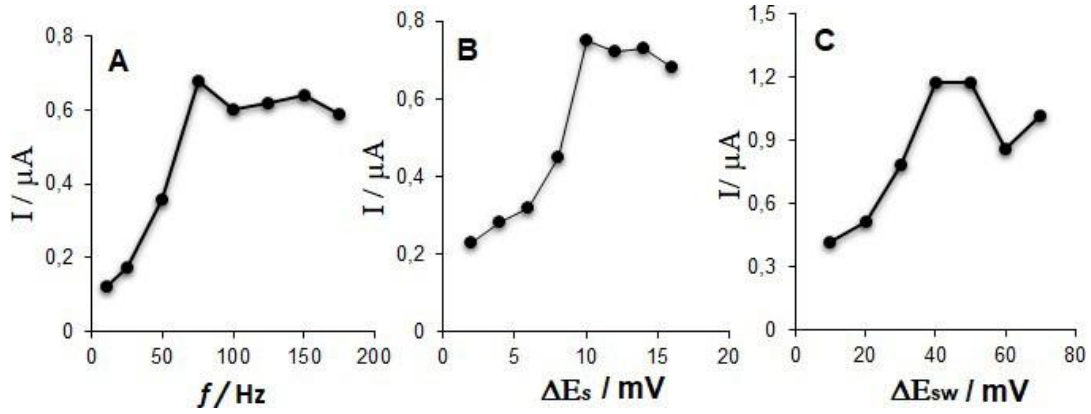
Daha duyarlı ve seçici bir voltametrik analiz için kare dalga voltametrik teknik ve anodik ön işlem görmüş (APT-BDDE) bor katkılı elmas elektrot kullanılarak, SEF'in üzerinde destek elektrolit ve pH'nin etkisi, geniş bir pH aralığına sahip olan 0.1 M BR tamponu (pH 2-10), 0.1 M fosfat tamponu (pH 2.5), 0.1 M asetat tamponu (pH 4.8) ve kuvvetli asit olan 0.1 M H₂SO₄ kullanılmıştır. Şekil 14'te 30 µg mL⁻¹ SEF içeren çözeltilerinde kaydedilen KD voltamogramları gösterilmiştir. Şekilde görüldüğü gibi SEF

maddesine ait Ia yükseltgenme pik gerilimi pH ile daha az gerilime doğru kaymakta ancak I_{IIa} yükseltgenme pik gerilimi hemen hemen sabit bir gerilimde bulunmaktadır.



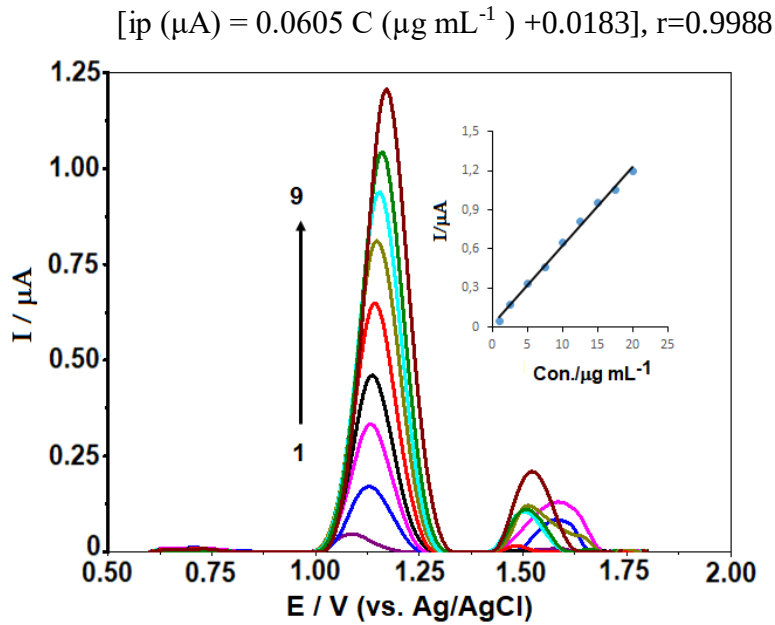
Şekil 14. Farklı destek elektrolitlerinde 30 µg mL⁻¹ SEF çözeltilerinin KD voltamogramları. A: 0.1 M BR tamponu (pH:2-10), B: 0.1 M H₂SO₄, pH 4.8 asetat tamponu ve pH 2.5 fosfat tamponu. KD voltametri değişkenleri; Frekans: 25 Hz; amplitüd: 30 mV, gerilim adımı: 8 mV.

Voltametrik analizlerde, kullanılan cihaz parametrelerinin optimizasyon çalışmaları yapılarak, analitin yükseltgenme pik akım ve gerilim değerlerinde iyileştirmeler yapılabilmektedir. Bu nedenle, 30 µg mL⁻¹ SEF'in daha önce belirlenen en iyi ortam olan pH 2.5 fosfat tamponu içinde KD parametreleri optimize edilmiştir. Bu parametrelerden frekans aralığı (*f*) 15-175 Hz olarak, gerilim adımı (ΔE_s) 2-16 mV olarak ve amplitüd (*E_{sw}*) 10-70 mV aralığında değerlendirilmiştir. Bu parametrelerde birinin değişkenliği incelenirken diğer iki parametre sabit bir değerde tutularak en iyi koşullar belirlenmiştir. Dolayısıyla bu çalışmada pik şekli ve şiddeti açısından en uygun koşullar *f*= 75 Hz, ΔE_s = 10 mV ve *E_{sw}*= 40 mV olarak belirlenmiştir (Şekil 15).



Şekil 15. 30 $\mu\text{g mL}^{-1}$ SEF'in pH 2.5 fosfat tamponu içindeki cihaz parametreleri optimizasyon eğrileri. A- Frekans aralığı 10-175 Hz, B- Gerilim aralığı 2-16 mV ve C- Amplitüd aralığı 10-70 mV.

Geliştirilen voltametrik yöntemim performansını belirlemek için duyarlılık, seçicilik, gün-İçİ, günler-arası tekrar-edilebilirlik ve çalışma aralığı ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir. Belirlenen en uygun deneysel parametre koşullarında SEF'in derişimine karşı molekülün yükseltgenme pik akımı etkisi, farklı derişimlerdeki SEF çözeltilerinin kare-dalga voltamogramları alınmıştır. 1.0- 20.0 $\mu\text{g mL}^{-1}$ (2.1×10^{-6} – 4.2×10^{-5} M) çalışma aralığında standart SEF çözeltilerinin, fosfat tamponu (pH 2.5) APT-BDD elektrodu kullanılarak, +1.12 V potansiyelde elde edilen yükseltgenme pik akım KD voltamogramları alınmıştır. Bu verilerden elde edilen kalibrasyon grafiğı Şekil 16'da verilmiştir.



Şekil 16. pH 2.5 fosfat tamponu APT- BDD elektrotta SEF'in değişen derişimlerine (1.0 - 20.0 µg mL⁻¹) karşılık elde edilen KD voltamogramları ve ilgili kalibrasyon eğrisi. Kare dalga değışkenleri (puls amplitüd, 40 mV, frekans, 75 Hz, gerilim adımı, 10 mV).

Önerilen bu çalışmada, gözlenebilme sınırı olan GS, LOD (3*s/m) ve tayin alt sınırı olan TAS, LOQ (10*s/m) eşitliklerine göre hesaplanarak geliştirilen voltametrik metodun analitiksel duyarlılığı bulunmuştur. Eşitlikte bulunan “s”, standart sapma, “m” ise kalibrasyon eğrisinin eğimini göstermektedir. Bu verilerle elde edilen kalibrasyon eğrisinin denkleminde elde edilen sonuçlara göre GS; 0.22 µg mL⁻¹ (4.6×10⁻⁷ M) ve TAS; 0.73 µg mL⁻¹ (1.53×10⁻⁶ M) olarak bulunmuştur. Tablo 2’de elde edilen analitiksel sonuçlar detaylı olarak gösterilmiştir.

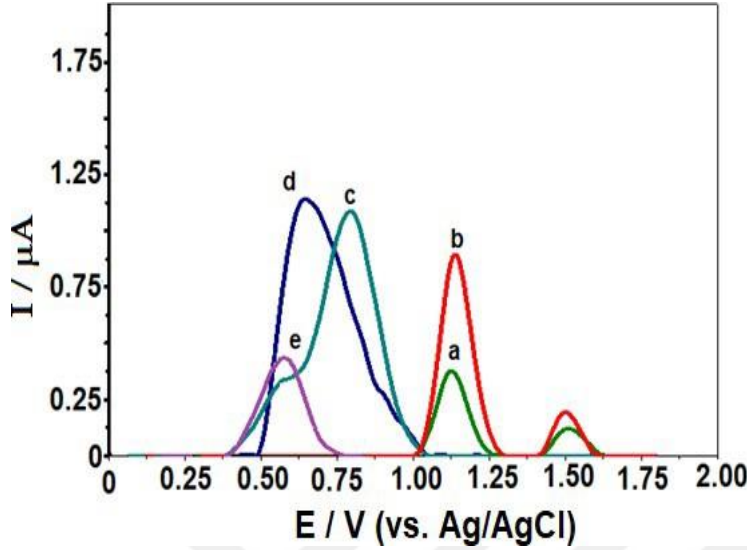
SEF yükseltgenme pik akım değerlerinin gün-içi ve günler-arası tekraredilebilirliğinin bağıl standart sapmaları (BSS) ile yöntemin kesinliği değerlendirildi. SEF’e ait yükseltgenme pik akım değerlerinin gün-içi ve günler-arası % BSS değerleri sırasıyla % 2.7 ve % 3.1 olarak bulunmuştur. Dolayısıyla elde edilen verilere göre, SEF’e ait yükseltgenme pik akım ve pik gerilim değerlerinin tekraredilebilirliğinin oldukça iyi olduğunu söylenebilir.

Tablo 2. SEF’in tayinine dayalı analitik validasyon sonuçları.

	Kalibrasyon Eğrisi
Çalışma Aralığı (M)	2.1×10 ⁻⁶ – 4.2×10 ⁻⁵
Kesişim±%BSS	1.83×10 ⁻² ± 1.12
Eğim±%BSS	6.05×10 ⁻² ± 1.86
Korelasyon Katsayısı (R)	0.9988
GS, LOD(M)	4.6×10 ⁻⁷
TAS, LOQ (M)	1.53×10 ⁻⁶
Akım ve Gerilim Gün-İçi Tekraredilebilirliği (% BSS)	2.3 ; 1.2
Akım ve Gerilim Günler-Arası Tekraredilebilirliği (% BSS)	3.5 ; 1.8

Önerilen voltametrik metodun seçicilik çalışması için 5.0 (a) ve 15.0 (b) µg mL⁻¹ SEF çözeltisinde girişim yapabilecek maddeler olan Ca²⁺, Cu²⁺, Zn²⁺, Ag⁺, Na⁺, NO³⁻, Cl⁻, askorbik asit, ürik asit ve dopamin bileşikleri çalışılmıştır. SEF’e ait pik geriliminde herhangi bir değışiklik gözlenmemiştir. Şekil 17’de askorbik asit (d), dopamin (e) ve ürik asit’e (c) ait voltamogramdan da görüldüğü gibi, SEF miktar tayini için APT-BBD

elektrot ile gerçekleştirilen voltametrik yöntemin seçici olduğunu söylenebilir. Şekil 17’deki voltamogramda dopamin 0.56 V (0.44 μA) gerilimde, ürik asit 0.78 V (1.11 μA) ve askorbik asit ise 0.63 V (1.13 μA) gerilimde yükseltgenmiştir.



Şekil 17. 0.1 mol L⁻¹ fosfat tamponu (pH 2.5) içindeki 5.0 (a) ve 15.0 (b) $\mu\text{g mL}^{-1}$ CEF, 2.0 $\mu\text{g mL}^{-1}$ ürik asit (c), 4.0 $\mu\text{g mL}^{-1}$ askorbik asit (d) ve 2.0 $\mu\text{g mL}^{-1}$ dopamin (e) ait KD voltamogramları.

Çalışmanın bu bölümünde, ticari olarak farmasötik formülasyondaki (enjekte edilebilir çözelti) SEF içeriğini belirlemek için önerilen metodoloji uygulandı. Numune çözeltileri, nihai çözeltinin, çalışılabilir doğrusal aralığı içinde bir hedef konsantrasyona seyreltilmesinin ardından hazırlandı. Numunenin analizi, daha önce de belirtildiği gibi ‘Ia’ için ilgili regresyon denkleminde kalibrasyon eğrisi yöntemi kullanılarak yapılmıştır. Enjekte edilir numunedeki gerekli seyreltmeler yapıldıktan sonra destek elektrolit çözeltisi içine alınan numune üzerine standart katma yöntemi uygulanmıştır. SEF’in standart çözeltisinin her ilavesinden sonra pik akımının artışı gözlenmiştir. Dolayısıyla, +1.1 V’de beliren pikin SEF’in yükseltgenme basamağına ait olduğu söylenebilir. SEF’in pik akım değerleri derişime karşı grafiğe geçirildikten sonra elde edilen doğrusal denklem [$i_p (\mu\text{A}) = 0.0649 C (\mu\text{g mL}^{-1}) + 0.1184$], $r=0.9934$ şeklindedir. Bu lineer eşitlikten yararlanılarak Tablo 3’de % geri kazanım ve % BSS değerleri tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 3. Farmasötik numunenin geri kazanımı ve bağıl standart sapması sonuçları.

Eklenen ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	Bulunan ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	%Geri kazanım $\pm$ %BSS
2.50	2.80	110.0 $\pm$ 1.65
5.00	5.40	108.0 $\pm$ 1.86
7.50	7.40	99.0 $\pm$ 2.78

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu tez kapsamında SEF antibiyotiğinin elektrokimyasal tekniklerle tayini için yalın bor katkılı elmas elektrot eşliğinde çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Literatürde SEF'e ait söz konusu ile ilgili voltametrik analize rastlanmamıştır. Bu çalışmada, SEF'in elektrokimyasal davranışı BDD elektrot ile KDV ve CV kullanılarak voltametrik analizler gerçekleştirilmiştir. SEF analizi için gerekli koşullar belirlenmiş ve bu koşullarda analizler yapılmıştır. Geliştirilen bu elektroanalitik yöntem ile SEF'in ticari bir preparatı olan EQİTAX® ilacına uygulanmıştır.

SEF'in elektrokimyasal davranışı, bor katkılı elmas elektrot (BDDE) kullanılarak dönüşümlü voltametri ve kare dalga voltametrisi teknikleri ile incelenmiştir.

- 1- SEF'in BDD elektrot üzerindeki etkisi 0.5 mol L⁻¹ H₂SO₄ ortamında, uygulanan anodik (+1.8 V/ 60 s) ve katodik (-1.8 V/ 60 s) yöndeki tarama ile belirlenmiştir. BDD elektrot aktivasyonu anodik yönde (APT) uygulama yapıldığında katodik yönde (CPT) uygulamaya göre I_a yükseltgenme pik akımı daha iyi bir sonuç göstermiştir. Dolayısıyla, temiz ve tekraredilebilir bir yüzey elde etmek için anodik ön işlem uygulanmıştır.
- 2- Anodik ön işlem görmüş BDD elektrot ile yapılan çalışmalarda öncelikle SEF'in BR tamponunda pH 2-10 aralığında elektrokimyasal davranışı incelenmiştir. Geniş bir pH taramasında SEF'in pik akımının en yüksek olduğu pH 2.5 fosfat tampon çözeltisi olduğuna karar verilmiş ve SEF'in analitik tayini için bu ortam tercih edilmiştir.
- 3- Analitik tayinin gerçekleştirildiği kare-dalga voltametrik tekniğinin cihaz parametrelerinin optimizasyon çalışmalarında frekans için, 75 Hz; adım potansiyeli için 10 mV ve amplitüd için 40 mV elde edilerek önerilen yöntemin duyarlılığı için uygun tayin koşulları belirlenmiştir.
- 4- SEF için gerçekleştirilen dönüşümlü voltametri çalışmalarında ileri yöndeki potansiyel taramasında yaklaşık olarak +1.1 V'da ve daha yüksek potansiyelde +1.5 V'da sırasıyla iki yükseltgenme piki gözlenirken geri yöndeki potansiyel taramasında herhangi bir katodik pik gözlenmemiş olup, tersinmez bir tepkime olduğunu gösterilmiştir.

- 5- Tarama hızının etkisi dönüşümlü voltametri tekniğiyle 25 – 500 mV s⁻¹ arasında incelenmiştir. Tarama hızının logaritması ile pik akımının logaritması arasındaki doğrusal ilişkinin eğimi 0.5'ten küçük olması SEF'in elektrokimyasal tepkimenin difüzyon kontrollü olduğunu gösterilmiştir.
- 6- Belirlenen en iyi deneysel koşullarında SEF derişimin'in yükseltgenme pik akımı üzerine etkisini incelemiş, 1.0- 20.0 µg mL⁻¹ (2.1×10⁻⁶ – 4.2×10⁻⁵ M) çalışma aralığında kalibrasyon eğrisi elde edilmiştir. Elde edilen kalibrasyon eğrisinin denkleminde elde edilen sonuçlara göre GS; 0.22 µg mL⁻¹ (4.6×10⁻⁷ M) ve TAS; 0.73 µg mL⁻¹ (1.53×10⁻⁶ M) olarak bulunmuştur.
- 7- Önerilen voltametrik metodun seçicilik çalışması için girişim yapabilecek inorganik, anorganik moleküller ve biyomoleküller olan askorbik asit, ürik asit ve dopamin bileşikleri çalışılmıştır. Askorbik asit, dopamin ve ürik asit'e ait yükseltgenme pikleri SEF ile girişim yapmadığını gösterilmiştir.
- 8- Çalışmanın son bölümünde ise, ticari olarak farmasötik formülasyondaki (enjekte edilebilir çözelti) SEF içeriğini belirlemek için önerilen metodoloji standart katma yöntemi ile uygulandı.
- 9- Bu yüksek lisans tez çalışması ile SEF'in analitik tayini için hem duyarlılık, doğruluk hem de kesinlik açısından yüksek bir yöntem olarak değerlendirilebilir. Literatürde SEF'in voltametrik analizine yönelik yapılmış BDD elektrot ile herhangi bir çalışma olmadığından bu çalışma yeni bir tayin yöntemi olarak nitelendirilebilir.

KAYNAKLAR

- Aleksić MM, Kapetanović V. Voltammetric behavior and square-wave voltammetric determination of cefotaxime in urine. *J Electroanal Chem.* 2006;593(1-2):258-66.
- Ali NG, Ali TES, Aboyadak IM, Elbakry MA. Controlling *Pseudomonas aeruginosa* infection in *Oreochromis niloticus* spawners by cefotaxime sodium. *Aquacult.* 2021;544:737107.
- Aslan S, Yenişehirli G, Dalgıç BÇT, Yenişehirli A. Nozokomiyal *pseudomonas aeruginosa* izolatlarında antimikrobiyal duyarlılık sonuçlarının EUCAST ve CLSI sınır değerlerine göre karşılaştırılması ve metallo beta laktamaz varlığının fenotipik yöntemlerle araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg.* 2022;52(3):175-83.
- Baeza-Fonte AN, Garcés-Lobo I, Luaces-Alberto MD, Gonçalves LM, Sotomayor MD, Valdés-González AC. Determination of cephalosporins by UHPLC-DAD using molecularly imprinted polymers. *Journal of chromatographic science*, 2018;56(2):187-93.
- Béranger A, Oualha M, Urien S, Genuini M, Renolleau S, Aboura R, Benaboud S. Population pharmacokinetic model to optimize cefotaxime dosing regimen in critically ill children. *Clin Pharmacol.* 2018;57(7):867-75.
- Bui T, Preuss CV. Cephalosporins. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551517/>[Updated 2022 Nov 6].
- Charani E, Smith I, Skodvin B, Perozziello A, Lucet JC, Lescure FX, Holmes AH. Investigating the cultural and contextual determinants of antimicrobial stewardship programmes across low-, middle-and high-income countries—a qualitative study. *PloS one*, 2019;14(1):e0209847.
- Chen N, Sun LN, Hu WH, Wang YY, Xie LJ, Cheng J, Ding L. Tolerability, Safety, Pharmacokinetics and Drug Interaction of Cefotaxime Sodium–Tazobactam Sodium Injection (6: 1) Following Single and Multiple Intravenous Doses in Chinese Healthy Subjects. *Front Pharmac.* 2020;(11):1033-36.
- Dogan B, Golcu A, Dolaz M, Ozkan SA. Anodic oxidation of antibacterial drug cefotaxime sodium and its square wave and differential pulse voltammetric determination in pharmaceuticals and human serum. *Curr Pharm Anal.* 2009;5(2):197-207.
- Duan XY, Zhang Y, Yan JQ, Zhou Y, Li GH, Feng XS. Progress in pretreatment and analysis of cephalosporins: an update since 2005. *Crit Rev Anal Chem.* 2021;51(1):55-86.
- Elhewaty MH. Pharmacokinetics and Bioavailability of cefotaxime in broiler chickens. *Egypt Vet Med Soci Parasito J.* 2019;15(1):130-39.
- Evangelopoulou EN, Samanidou VF. Development and validation of an HPLC method for the determination of six penicillin and three amphenicol antibiotics in gilthead seabream (*Sparus Aurata*) tissue according to the European Union Decision. *Food chem.* 2013;136(3-4):1322-29.
- Fernandez J, Jimenez-Rodriguez TW, Blanca-Lopez N. Classifying cephalosporins: from

generation to cross-reactivity. *Curr Opin Aller Clin Immuno*. 2021;21(4),346-54.

Hsia Y, Lee BR, Versporten A, Yang Y, Bielicki J, Jackson C, Dedeic-Ljubovic A. Use of the WHO access, watch, and reserve classification to define patterns of hospital antibiotic use: an analysis of paediatric survey data from 56 countries. *The Lan Glo Heal*. 2019;7(7):861-71.

Kryuk TV, Tyurina TG, Kudryavtseva TA. Sodium Cefotaxime–Potato Starch Conjugate as a Potential System for Antibacterial Drug Delivery. *Pharma Chem J*. 2022;55(8):803-07.

Kondo T. Recent electroanalytical applications of boron-doped diamond electrodes. *Curr Opin Electrochem*. 2022;(32):100891.

McGettigan P, Roderick P, Kadam A, Pollock AM. Access, watch, and reserve antibiotics in India: challenges for WHO stewardship. *The Lan Glo Heal*. 2017;5(11):1075-76.

O'Rourke A, Beyhan S, Choi Y, Morales P, Chan AP, Espinoza JL, Nelson KE. Mechanism-of-action classification of antibiotics by global transcriptome profiling. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2020;64(3):01207-19.

Ozumchelouei E, Hamidian AH, Zhang Y, Yang M. Physicochemical properties of antibiotics: A review with an emphasis on detection in the aquatic environment. *Wat Env Res*. 2020;92(2):177-188.

Pacifici GM. Clinical Pharmacology of Cefotaxime. *J Clin Trials Res Ethics*. 2022;2(1):1-12.

Shahrokhian S, Rastgar S. Construction of an electrochemical sensor based on the electrodeposition of Au–Pt nanoparticles mixtures on multi-walled carbon nanotubes film for voltammetric determination of cefotaxime. *Analyst*, 2012;137(11):2706-15.

Švorc L, Sochr J, Tomčík P, Rievaj M, Bustin D. Simultaneous determination of paracetamol and penicillin V by square-wave voltammetry at a bare boron-doped diamond electrode. *Electrochim Acta*. 2012;(68):227-34.

Thorsted A, Tano E, Kaivonen K, Sjölin J, Friberg LE, Nielsen EI. Extension of pharmacokinetic/pharmacodynamic time-kill studies to include lipopolysaccharide/endotoxin release from *Escherichia coli* exposed to cefuroxime. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(4):e02070.

Vasantharaghavan V, Cingaram R. Voltammetry Determination of Cefotaxime on Zinc Oxide Nanorod Modified Electrode. *Curr Pharma Anal*. 2021;17(1):40-46.

Vercheval C, Streel S, Servais AC, Fillet M, Van Hees T. Stability of 90 mg/mL cefuroxime sodium solution for administration by continuous infusion. *J Chemothe*. 2018;30(6-8):371-74.

Wang J, Schultze JW. Analytical electrochemistry. *Angewandte Chemie-English Edition*, 1996;35(17):1998-2005.

Yue X, Xu X, Liu C, Zhao S. Simultaneous determination of cefotaxime and nimesulide using poly (L-cysteine) and graphene composite modified glassy carbon electrode. *Microchem J*. 2022;(174):107058.

Zhang F, Gu S, Ding Y, Zhou L, Zhang Z, Li L. Electrooxidation and determination of cefotaxime Au nanoparticles/poly (L-arginine). *J Electroanal Chem*. 2013;(698):25-30.

ÖZGEÇMİŞ

1





T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü



G19 –TEZ ORJİNALLİK RAPORU

Tez Başlığı / Konusu	Sefalosporin Grubu İlaçlardan Sefotaksim'in Bor-Katkılı Elmas Elektrot İle Voltametrik Tayini			
İntihal taraması yapılan bölümler ve sayfa sayıları				
Kapak sayfası	Giriş	Ana bölümler	Sonuç bölümleri	Toplam sayfa sayısı
2	2	31	2	37
İntihal taraması yapılan program			Taramanın yapıldığı tarih	Benzerlik oranı %
Turnitin			27 /02 / 2023	%18
*Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:				
- Kabul ve onay sayfası hariç, - Gereç ve yöntemler hariç, - Teşekkür hariç, - Kaynakça hariç, - İçindekiler hariç, - Alıntılar hariç, - Simge ve kısaltmalar hariç, - Tezden çıkan yayınlar hariç, - 7 kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 7 words)				
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihali içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabulettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim. Gereğini bilgilerinize arz ederim. Bilal TUNÇ İmza				
Öğrencinin Adı Soyadı	Bilal TUNÇ			
Anabilim Dalı	Temel Eczacılık Bilimleri/Analitik Kimya ABD			
Öğrenci No	19930006020			
Programı	☒ Yüksek Lisans ☐ Doktora			
DANIŞMAN ONAYI UYGUNDUR Doç. Dr. Pınar TALAY PINAR			ENSTİTÜ ONAYI UYGUNDUR Doç. Dr. Hamit Hakan ALP	