



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



BAZI ANTİNEOPLASTİK İLAÇLARIN MİKTAR TAYİNİNE YÖNELİK İKİ BOYUTLU NANOMATERYAL TEMELLİ ELEKTROKİMYASAL SENSÖRLERİN TASARIMI

ENGİN ER

**ANALİTİK KİMYA ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Nevin ERK**

**ANKARA
2020**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BAZI ANTİNEOPLASTİK İLAÇLARIN MİKTAR TAYİNİNE
YÖNELİK İKİ BOYUTLU NANOMATERYAL TEMELLİ
ELEKTROKİMYASAL SENSÖRLERİN TASARIMI**

ENGİN ER

**ANALİTİK KİMYA ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Nevin ERK**

**ANKARA
2020**

Etik Beyan

Ankara Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum “**Bazı Antineoplastik İlaçların Miktar Tayinine Yönelik İki Boyutlu Nanomateryal Temelli Elektrokimyasal Sensörlerin Tasarımı**” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikri tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Engin ER

Tarih: 08.10.2020

İmza:

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
İçindekiler	iii
Önsöz	vii
Simgeler ve Kısaltmalar	vii
Şekiller	x
Çizelgeler	xv
1. GİRİŞ	1
1.1. Kanser Hastalığı ve Tedavisi	2
1.2. Antineoplastik İlaçlar	3
1.3. Tez Çalışmamızda Seçilen Etken Maddeler	5
1.3.1. Doksorubisin	5
1.3.1.1. Kimyasal Özellikleri	5
1.3.1.2. Farmakolojik Özellikleri	6
1.3.1.3. Farmakokinetik Özellikleri	6
1.3.1.4. Yan Etkileri	7
1.3.1.5. Uygulama Şekli ve Dozaj Miktarları	7
1.3.1.6. Saklama Koşulları	7
1.3.2. Topotekan	7
1.3.2.1. Kimyasal Özellikleri	8
1.3.2.2. Farmakolojik Özellikleri	9
1.3.2.3. Farmakokinetik Özellikleri	9
1.3.2.4. Yan etkileri	9
1.3.2.5. Uygulama Şekli ve Dozaj Miktarları	9
1.3.2.6. Saklama Koşulları	10
1.4. Tez Projemizdeki Antineoplastik İlaçlar ile Günümüze Kadar Yapılmış Miktar Tayini Çalışmaları	10
1.4.1. Doksorubisin	10
1.4.1.1. Ultraviyole-Görünür Bölge Spektroskopisi	10
1.4.1.2. Kromatografik Yöntemler	11
1.4.1.3. Elektrokimyasal Yöntemler	14
1.4.1.4. Spektroflorimetri	18
1.4.1.5. Kapiler Elektroferez	18
1.4.2. Topotekan	20
1.4.2.1. Kromatografik Yöntemler	20
1.4.2.2. Elektrokimyasal Yöntemler	21
1.4.2.3. Spektroflorimetri	23
2. GEREÇ VE YÖNTEM	24
2.1. Nanosensörler	24
2.2. İki Boyutlu Nanomateryaller	26

2.2.1.	Grafen	26
2.2.1.1.	Grafenin Yapısı ve Özellikleri	27
2.2.1.2.	Grafen Sentez Yöntemleri	29
2.2.1.2.1.	Kimyasal Eksfoliasyon	29
2.2.1.2.2.	Kimyasal Sentez	31
2.3.	Geçiş Metali Dikalkojenitler	33
2.4.	Molibden Disülfür	34
2.4.1.	MoS ₂ 'nin Yapısal ve Elektronik Özellikleri	36
2.4.2.	Molibden Disülfür'ün Sentez Yöntemleri	37
2.4.2.1.	Kimyasal Eksfoliasyon	37
2.5.	Altın Nanoparçacıklar	39
2.5.1.	Altın Nanoparçacıkların Sentez Yöntemleri	41
2.5.1.1.	Turkevich Yöntemi	41
2.5.1.2.	Brust-Schiffrin Yöntemi	42
2.5.1.3.	Tohum Büyütme Yöntemi	42
2.6.	Karakterizasyon Yöntemleri	43
2.6.1.	Raman Spektroskopisi	43
2.6.2.	X-ışını Fotoelektron Spektroskopisi	44
2.6.3.	X-ışını Kırınımı	44
2.6.4.	Ultraviyole-Görünür Bölge Spektroskopisi	44
2.6.5.	Taramalı Elektron Mikroskopu	45
2.6.6.	Geçirimli Elektron Mikroskopu	45
2.7.	Elektroanalitik Yöntemler	46
2.7.1.	Voltametri	46
2.7.1.1.	Dönüşümlü Voltametri	49
2.7.1.2.	Diferansiyel Puls Voltametrisi	50
2.7.1.3.	Sıyırma Voltametrisi	51
2.7.1.3.1.	Adsorptif Sıyırma Voltametrisi	51
2.8.	Voltametrik Hücre Bileşenleri	52
2.8.1.	Çalışma (İndikatör) Elektrot	52
2.8.1.1.	Civa Elektrot	52
2.8.1.2.	Katı Elektrot	53
2.8.1.3.	Modifiye Elektrot	53
2.8.2.	Referans (karşılaştırma) Elektrot	53
2.8.3.	Karşıt (yardımcı) Elektrot	54
2.8.4.	Destek Elektrolit	54
2.8.5.	Voltametrik Hücre	54
2.9.	Deneylerde Kullanılan Araç ve Gereçler	55
2.9.1.	Kimyasal maddeler	55
2.9.2.	Cihazlar ve Ekipmanlar	57
2.9.3.	Elektrokimyasal Sistem	57
2.9.4.	Çalışmalarımızda Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması	58
2.9.4.1.	Destek Elektrolitlerin Hazırlanması	58
2.9.4.2.	Doksorubisin Standart Çözeltilerinin Hazırlanması	58
2.9.4.3.	Topotekan Standart Çözeltilerinin Hazırlanması	59

2.9.4.4.	Kan Serum Çözeltilerinin Hazırlanması	59
2.9.4.5.	Potasyum Ferrisiyanür Çözeltilisinin Hazırlanması	59
2.9.4.6.	Girişim çalışmalarında kullanılan çözeltilerin hazırlanması	59
2.10.	Yöntem	60
2.10.1.	1T-MoS ₂ Nanotabakaların Hazırlanması	60
2.10.2.	Metal İnterkalasyon Yöntemi ile Grafen (MI-GR) Nanotabakaların Hazırlanması	60
2.10.3.	Kimyasal Sentez ile Grafen (CR-GR) Nanotabakaların Hazırlanması	61
2.10.4.	Altın Nanokürelerin Hazırlanması	62
2.10.5.	Altın nanoçubukların hazırlanması	63
2.10.6.	Elektrokimyasal Nanosensörlerin Hazırlanması	63
2.10.6.1.	1T-MoS ₂ Temelli Elektrokimyasal Nanosensörlerin Hazırlanması	63
2.10.6.2.	Grafen Temelli Elektrokimyasal Nanosensörlerin Hazırlanması	64
2.10.7.	Doksorubisin Analizinde Kullanılan Voltametrik Yöntemler ve Uygulaması	65
2.10.7.1.	Dönüşümlü Voltametri	65
2.10.7.2.	Adsorptif Sıyırma Diferansiyel Puls Voltametrisi	65
2.10.8.	Topotekan Analizinde Kullanılan Voltametrik Yöntemler ve Uygulaması	66
2.10.8.1.	Dönüşümlü Voltametri	66
2.10.8.2.	Adsorptif Sıyırma Diferansiyel Puls Voltametrisi	66
3.	BULGULAR	67
3.1.	Karakterizasyon	67
3.1.1.	1T-MoS ₂ 'ün kimyasal eksfoliasyonu ve karakterizasyonu	67
3.1.2.	MI-GR ve CR-GR'nin Karakterizasyonu	76
3.1.3.	Altın Nanoküre ve Nanoçubukların Karakterizasyonu	83
3.2.	Doksorubisin'in Miktar Tayini İçin Geliştirdiğimiz Elektrokimyasal Sensör Çalışmaları	86
3.2.1.	MoS ₂ Temelli Sensörlerin Yüzey Karakterizasyonu	86
3.2.2.	MoS ₂ Temelli Sensörlerin Elektrokimyasal Karakterizasyonu	89
3.2.3.	Doksorubisin'in Elektrokimyasal Davranışının İncelenmesi	95
3.2.4.	Elektrokimyasal Yöntemin Optimizasyonu	96
3.2.4.1.	pH ve Tarama Hızının Doksorubisin'in Elektrokimyasal Davranışına Etkisi	96
3.2.4.2.	Biriktirme Potansiyeli ve Süresinin Optimizasyonu	101
3.2.5.	Doksorubisin'in AdsDPV Kullanılarak Gerçekleştirilen Elektrokimyasal Analizi	102
3.2.6.	Girişim ve Stabilitate Çalışmaları	105
3.2.7.	Kan Serum Örneklerinden Doksorubisin İçin Yapılan Geri Kazanım Çalışmaları	106
3.3.	Topotekan'ın Miktar Tayini İçin Geliştirdiğimiz Elektrokimyasal Sensör Çalışmaları	108
3.3.1.	Grafen Temelli Sensörlerin Elektrokimyasal Karakterizasyonu	108
3.3.2.	Topotekan'ın Elektrokimyasal Davranışının İncelenmesi	112

3.3.3.	Elektrokimyasal Yöntemin Optimizasyonu	113
3.3.3.1.	pH ve Tarama Hızının Topotekan'ın Elektrokimyasal Davranışına Etkisi	113
3.3.3.2.	Biriktirme Potansiyeli ve Süresinin Optimizasyonu	117
3.3.4.	Topotekan'ın AdsDPV Kullanılarak Gerçekleştirilen Elektrokimyasal Analizi	119
3.3.5.	Girişim ve Stabilitate Çalışmaları	122
3.3.6.	Kan Serum Örneklerinden Topotekan İçin Yapılan Geri Kazanım Çalışmaları	123
4.	TARTIŞMA	124
5.	SONUÇ VE ÖNERİLER	131
	ÖZET	133
	SUMMARY	134
	KAYNAKLAR	135
	ÖZGEÇMİŞ	145

ÖNSÖZ

Doktora eğitimim ve tez çalışmalarım süresince, bana kıymetli bilgi ve tecrübelerini zaman kavramı gözetmeksizin esirgemedi aktaran, bilimsel gelişimimde tüm olanaklardan yararlanmam için en yüksek gayreti sarfeden, çalışkanlığını her daim örnek aldığım, desteğini ve ilgisini benden hiçbir zaman esirgemeyen çok değerli hocam Prof. Dr. Nevin ERK'e en içten duygularıyla sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Değerli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak çalışmalarım sırasında desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Hüseyin ÇELİKKAN'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Doktora eğitimime sağladıkları katkılardan dolayı Analitik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyelerine teşekkürlerimi sunarım. Doktora öğrenimim sırasında destekleri ve yardımlarından dolayı Anabilim Dalı Araştırma Görevlileri arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Doktora çalışmalarım sırasında bana burs desteği veren TÜBİTAK - Bilim İnsanı Destekleme Daire Başkanlığı'na (BİDEB) teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca sonsuz sevgileri ile ideallerimin gerçekleşmesi için bana her zaman destek olan, inanan ve güvenen canım annem Safiye ER, babam Bahri ER ve abim Akın ER'e sonsuz teşekkür ederim. Son olarak birlikte tüm zorlukların üstesinden geldiğim, en zor zamanlarda bile desteğini, ilgisini ve sevgisini eksik etmeyen değerli eşim Gizem ÖZHAN ER'e bana inandığı, güvendiği ve yalnız bırakmadığı için çok teşekkür ederim.

SİMGELER VE KISALTMALAR

1T	Metalik faz
2B	İki boyutlu
2H	Yarı-iletken faz
AdsDPV	Adsorptif sıyırma diferansiyel puls voltametrisi
AuNRDs	Altın nanoçubuklar
AuNSPs	Altın nanoküreler
BH	Bağlı hata
BSS	Bağlı standart sapma
CKE	Camsı karbon elektrot
CR-GR	Kimyasal olarak indirgenmiş grafen
DME	1,2-dimetoksietan
DMF	Dimetilformamid
DNA	Deoksiribo nükleik asit
DPV	Diferansiyel puls voltametrisi
DV	Dönüşümlü voltametri
E°	Formal redoks potansiyeli
E_{brk}	Biriktirme potansiyeli
EIS	Elektrokimyasal impedans spektroskopisi
E_{pa}	Anodik pik potansiyeli
F	Faraday sabiti
G	Grafit
GMD	Geçiş metali dikalkojenit
GO	Grafen oksit
GR	Grafen
HET	Heterojen elektron transfer
HR-TEM	Yüksek çözünürlük geçirimli elektron mikroskobu
KC ₈	Potasyum interkale grafit

KDV	Kare dalga voltametrisi
LSPR	Lokelize yüzey plazmon rezonans
MI-GR	Metal interkalasyon ile hazırlanmış grafen
MoS ₂	Molibden disülfür
n	Transfer olan elektron sayısı
NaK	Sodyum-potasyum metal alaşımı
NMP	N-metil-2-pirolidon
R	Gaz sabiti
R _{CT}	Yük transfer direnci
RNA	Ribo nükleik asit
SAED	Seçili alan elektron kırınımı
SEM	Taramalı elektron mikroskobu
SiC	Silisyum karbür
SPE	Perde baskılı elektrot
SS	Standart sapma
STAB	Setiltrimetilamonyum bromür
STAK	Setiltrimetilamonyum klorür
T	Sıcaklık
TAS	Tayin alt sınırı
t _{brk}	Biriktirme süresi
TEM	Geçirimli elektron mikroskobu
THF	Tetrahidrofuran
TiO ₂	Titanyum oksit
TS	Teşhis sınırı
UV-GB	Ultraviyole-görünür bölge
v	Tarama hızı
XPS	X-ışını fotoelektron spektroskopisi
XRD	X-ışını kırınımı
α	Yük transfer katsayısı

ŞEKİLLER

Şekil 1.1. Doksorubisin'in molekül yapısı	5
Şekil 1.2. Topotekan'ın molekül yapısı	8
Şekil 2.1. 2B nanomateryaller grubunun üyeleri	26
Şekil 2.2. Karbon yapısının allotropları	27
Şekil 2.3. Grafen tabakasının yapısı	28
Şekil 2.4. Grafitin çözücü varlığında eksfoliasyonu yöntemiyle grafen eldesi	30
Şekil 2.5. Grafitin metal varlığında eksfoliasyonu yöntemiyle grafen eldesi	31
Şekil 2.6. Grafit'ten kimyasal sentez yöntemiyle grafen eldesi	32
Şekil 2.7. Geçiş metali dikalkojenitler'in kristal yapısı	34
Şekil 2.8. MoS ₂ 'nin kristal yapısı (Mo: Sarı top, S: Siyah top)	35
Şekil 2.9. MoS ₂ 'nin 1T, 2H ve 3R poli-kristal yapıları	36
Şekil 2.10. MoS ₂ 'nin çözücü temelli eksfoliasyon yöntemi ile izolasyonu	38
Şekil 2.11. MoS ₂ 'nin metal interkalasyon temelli eksfoliasyon yöntemi ile izolasyonu	39
Şekil 2.12. Çeşitli şekillere sahip altın nanoparçacıklar	41
Şekil 2.13. Elektronalitik yöntemlerin sınıflandırılması	46
Şekil 2.14. Voltametrik analizlerde kullanılan çalışma elektrotları	52
Şekil 3.1. Metal interkalasyonu yöntemiyle hazırlanan 1T-MoS ₂ nanotabakaların şematize diyagramı	68
Şekil 3.2. 2H-MoS ₂ ve 1T-MoS ₂ 'e ait XRD spektrumları	69
Şekil 3.3. 2H-MoS ₂ ve 1T-MoS ₂ 'e ait büyütülmüş XRD spektrumları	69
Şekil 3.4. 2H-MoS ₂ ve 1T-MoS ₂ 'e ait UV-GB spektrumları	70
Şekil 3.5. 633 nm lazer ile uyarılması sonucu elde edilen 2H-MoS ₂ ve 1T-MoS ₂ 'e ait raman spektrumları	71

Şekil 3.6. 2H-MoS ₂ ve 1T-MoS ₂ 'e ait Mo 3d çekirdek seviyesinde elde edilen XPS spektrumları	72
Şekil 3.7. 2H-MoS ₂ ve 1T-MoS ₂ 'e ait Mo 3d çekirdek seviyesinde elde edilen XPS spektrumları	73
Şekil 3.8. 2H-MoS ₂ 'e ait TEM görüntüsü	74
Şekil 3.9. 1T-MoS ₂ 'e ait TEM görüntüsü	74
Şekil 3.10. 1T-MoS ₂ 'e ait HR-TEM görüntüsü	75
Şekil 3.11. 1T-MoS ₂ 'e ait SAED kırınım deseni	75
Şekil 3.12. GO ve CR-GR'e ait Raman spektrumları	77
Şekil 3.13. G ve MI-GR'e ait Raman spektrumları	77
Şekil 3.14. Grafite ait C 1s çekirdek seviyesinde elde edilen yüksek çözünürlüklü XPS spektrumu	78
Şekil 3.15. GO'e ait C 1s çekirdek seviyesinde elde edilen yüksek çözünürlüklü XPS spektrumu	79
Şekil 3.16. CR-GR'e ait C 1s çekirdek seviyesinde elde edilen yüksek çözünürlüklü XPS spektrumu	79
Şekil 3.17. MI-GR'e ait C 1s çekirdek seviyesinde elde edilen yüksek çözünürlüklü XPS spektrumu	80
Şekil 3.18. G ve MI-GR'e ait genel tarama XPS spektrumu	80
Şekil 3.19. GO ve CR-GR'e ait genel tarama XPS spektrumu	81
Şekil 3.20. CR-GR'e ait TEM görüntüsü	82
Şekil 3.21. MI-GR'e ait TEM görüntüsü	83
Şekil 3.22. Hazırlanan altın nanoçubukların UV-GB spektrumu	84
Şekil 3.23. Hazırlanan altın nanokürelerin UV-GB spektrumu	84
Şekil 3.24. Hazırlanan altın nanoçubukların TEM görüntüsü	85
Şekil 3.25. Hazırlanan altın nanokürelerin TEM görüntüsü	85
Şekil 3.26. AuNSPs/1T-MoS ₂ /SPE ve AuNRDs/1T-MoS ₂ /SPE yüzeylerin Mo 3d çekirdek seviyesinde elde edilen yüksek çözünürlüklü XPS spektrumları	87

Şekil 3.27. AuNSPs/1T-MoS ₂ /SPE ve AuNRDs/1T-MoS ₂ /SPE yüzeylerin S 2p çekirdek seviyesinde elde edilen yüksek çözünürlüklü XPS spektrumları	87
Şekil 3.28. AuNSPs/1T-MoS ₂ /SPE ve AuNRDs/1T-MoS ₂ /SPE yüzeylerin Au 4f çekirdek seviyesinde elde edilen yüksek çözünürlüklü XPS spektrumları	88
Şekil 3.29. 1T-MoS ₂ /SPE yüzeye ait SEM görüntüsü	88
Şekil 3.30. AuNSPs/1T-MoS ₂ /SPE yüzeye ait SEM görüntüsü	89
Şekil 3.31. AuNRDs/1T-MoS ₂ /SPE yüzeye ait SEM görüntüsü	89
Şekil 3.32. MoS ₂ temelli sensörlerin 0.1 M KCl içeren 5 mM $FeCN_6^{3-/4-}$ çözelti içerisinde elde edilen dönüşümlü voltamogramları	90
Şekil 3.33. SPE'nin 0.1 M KCl içeren 1 mM $FeCN_6^{3-/4-}$ çözelti içerisinde çeşitli tarama hızlarında (a-g) (10, 25, 50, 100, 200, 300, 400 mV s ⁻¹) alınan dönüşümlü voltamogramları ve ilgili voltamograma ait elde edilen $I_{pa}-v^{1/2}$ eğrisi	92
Şekil 3.34. 2H-MoS ₂ /SPE'nin 0.1 M KCl içeren 1 mM $FeCN_6^{3-/4-}$ çözelti içerisinde çeşitli tarama hızlarında (a-g) (10, 25, 50, 100, 200, 300, 400 mV s ⁻¹) alınan dönüşümlü voltamogramları ve ilgili voltamograma ait elde edilen $I_{pa}-v^{1/2}$ eğrisi	92
Şekil 3.35. 1T-MoS ₂ /SPE'nin 0.1 M KCl içeren 1 mM $FeCN_6^{3-/4-}$ çözelti içerisinde çeşitli tarama hızlarında (a-g) (10, 25, 50, 100, 200, 300, 400 mV s ⁻¹) alınan dönüşümlü voltamogramları ve ilgili voltamograma ait elde edilen $I_{pa}-v^{1/2}$ eğrisi	93
Şekil 3.36. AuNSPs/1T-MoS ₂ /SPE'nin 0.1 M KCl içeren 1 mM $FeCN_6^{3-/4-}$ çözelti içerisinde çeşitli tarama hızlarında (a-g) (10, 25, 50, 100, 200, 300, 400 mV s ⁻¹) alınan dönüşümlü voltamogramları ve ilgili voltamograma ait elde edilen $I_{pa}-v^{1/2}$ eğrisi	93
Şekil 3.37. AuNRDs/1T-MoS ₂ /SPE'nin 0.1 M KCl içeren 1 mM $FeCN_6^{3-/4-}$ çözelti içerisinde çeşitli tarama hızlarında (a-g) (10, 25, 50, 100, 200, 300, 400 mV s ⁻¹) alınan dönüşümlü voltamogramları ve ilgili voltamograma ait elde edilen $I_{pa}-v^{1/2}$ eğrisi	94
Şekil 3.38. MoS ₂ temelli elektrokimyasal sensörlerin 0.1 M KCl içeren 5 mM $FeCN_6^{3-/4-}$ çözelti içerisinde elde edilen Nyquist eğrileri (Frekans aralığı: 0.01 Hz ile 100 kHz)	95

- Şekil 3.39.** pH 6.0 PBS tamponu içerisindeki 100 µM dokсорubisin'in geliştirdiğimiz MoS₂ temelli elektrokimyasal sensörler ile elde edilen dönüşümlü voltamogramları; SPE (siyah çizgi), 1T-MoS₂/SPE (kırmızı çizgi), AuNSPs/1T-MoS₂/SPE (mor çizgi), AuNRDs/1T-MoS₂/SPE (lacivert çizgi) 96
- Şekil 3.40.** Destek elektrolitin pH değerinin dokсорubisin'in anodik pik akımına etkisi 97
- Şekil 3.41.** pH 6.0 PBS tamponu içerisindeki 100 µM dokсорubisin'in AuNRDs/1T-MoS₂/SPE kullanılarak gerçekleştirilen farklı tarama hızlarındaki dönüşümlü voltamogramları (Tarama hızları: (a) 10, (b) 25, (c) 50, (d) 100, (e) 150, (f) 200, (g) 300 ve (h) 400 mV s⁻¹) 98
- Şekil 3.42.** Dokсорubisin'in farklı tarama hızlarında (v) elde edilen anodik pik akımlarının (I_{pa}) logaritmik olarak grafiği 98
- Şekil 3.43.** Dokсорubisin'in farklı tarama hızlarındaki (v) doğal logaritmik değerlerine karşı anodik pik potansiyelerin (E_{pa}) grafiği 99
- Şekil 3.44.** Dokсорubisin'in AuNRDs/1T-MoS₂/SPE yüzeyinde gerçekleşen oksidasyon mekanizması 100
- Şekil 3.45.** Biriktirme potansiyelinin dokсорubisin'in anodik pik akımına etkisi 101
- Şekil 3.46.** Biriktirme süresinin dokсорubisin'in anodik pik akımına etkisi 102
- Şekil 3.47.** pH 6.0 PBS içerisinde hazırlanan çeşitli konsantrasyonlardaki dokсорubisin için elde edilen AdsDPV eğrileri; (a) destek elektrolit, (b) 0.01 µM, (c) 0.05 µM, (d) 0.1 µM, (e) 0.3 µM, (f) 0.5 µM, (g) 0.695 µM, (h) 1.70 µM, (i) 2.70 µM, (j) 4.65 µM, (k) 6.60 µM ve (l) 9.50 µM 104
- Şekil 3.48.** Dokсорubisin konsantrasyonuna karşı elde edilen anodik pik akımlarının oluşturduğu doğrusal kalibrasyon eğrisi 104
- Şekil 3.49.** Grafen temelli elektrokimyasal sensörlerin 0.1 M KCl içeren 1 mM FeCN₆^{3-/4-} çözelti içerisinde elde edilen dönüşümlü voltamogramları 109
- Şekil 3.50.** SPE'nin 0.1 M KCl içeren 1 mM FeCN₆^{3-/4-} çözelti içerisinde çeşitli tarama hızlarında (a-g) (10, 25, 50, 100, 150, 200, 300, 400 mV s⁻¹) alınan dönüşümlü voltamogramları ve ilgili voltamograma ait elde edilen I_{pa} - v^{1/2} eğrisi 110
- Şekil 3.51.** CR-GR/SPE'nin 0.1 M KCl içeren 1 mM FeCN₆^{3-/4-} çözelti içerisinde çeşitli tarama hızlarında (a-g) (10, 25, 50, 100, 150, 200, 300, 400 mV s⁻¹) alınan dönüşümlü voltamogramları ve ilgili voltamograma ait elde edilen I_{pa} - v^{1/2} eğrisi 110

- Şekil 3.52.** MI-GR/SPE'nin 0.1 M KCl içeren 1 mM $FeCN_6^{3-/4-}$ çözeltisi içerisinde çeşitli tarama hızlarında (a-g) (10, 25, 50, 100, 150, 200, 300, 400 mV s⁻¹) alınan dönüşümlü voltamogramları ve ilgili voltamograma ait elde edilen $I_{pa} - v^{1/2}$ eğrisi 111
- Şekil 3.53.** AuNRDs/MI-GR/SPE'nin 0.1 M KCl içeren 1 mM $FeCN_6^{3-/4-}$ çözeltisi içerisinde çeşitli tarama hızlarında (a-g) (10, 25, 50, 100, 150, 200, 300, 400 mV s⁻¹) alınan dönüşümlü voltamogramları ve ilgili voltamograma ait elde edilen $I_{pa} - v^{1/2}$ eğrisi 111
- Şekil 3.54.** Grafen temelli elektrokimyasal sensörlerin 0.1 M KCl içeren 5 mM $FeCN_6^{3-/4-}$ çözelti içerisinde elde edilen Nyquist eğrileri (Frekans aralığı: 0.01 Hz ile 100 kHz) 112
- Şekil 3.55.** pH 7.0 PBS tamponu içerisindeki 100 µM topotekan'ın grafen temelli elektrokimyasal sensörler kullanılarak elde edilen dönüşümlü voltamogramlar; SPE (siyah çizgi), MI-GR/SPE (kırmızı çizgi), AuNRDs/SPE (yeşil çizgi), AuNRDs/MI-GR/SPE (mor çizgi) 113
- Şekil 3.56.** Destek elektrolitin pH'sının topotekan'ın anodik pik akımına etkisi 114
- Şekil 3.57.** pH 7.0 PBS tamponu içerisindeki 100 µM topotekan'ın AuNRDs/MI-GR/SPE kullanılarak gerçekleştirilen farklı tarama hızlarındaki dönüşümlü voltamogramlar (Tarama hızları: (a) 10, (b) 25, (c) 50, (d) 100, (e) 150, (f) 200, (g) 300 ve (h) 400 mV s⁻¹) 115
- Şekil 3.58.** Topotekan'ın farklı tarama hızlarında (v) elde edilen anodik pik akımlarının (I_{pa}) logaritmik grafiği 115
- Şekil 3.59.** Topotekan'ın farklı tarama hızlarındaki (v) doğal logaritmik değerlerine karşı anodik pik potansiyelerin (E_{pa}) grafiği 116
- Şekil 3.60.** Topotekan'ın AuNRDs/MI-GR/SPE yüzeyinde gerçekleşen oksidasyon mekanizması 117
- Şekil 3.61.** Biriktirme potansiyelinin topotekan'ın anodik akımına etkisi 118
- Şekil 3.62.** Biriktirme süresinin topotekan'ın anodik akımına etkisi 118
- Şekil 3.63.** pH 7.0 PBS içerisinde hazırlanan çeşitli konsantrasyonlardaki topotekan için elde edilen AdsDPV eğrileri; (a) destek elektrolit, (b) 0.1 µM, (c) 0.5 µM, (d) 1.5 µM, (e) 3.40 µM, (f) 4.40 µM, (g) 6.35 µM, (h) 8.30 µM, (i) 12.10 µM ve (j) 16.0 µM 120
- Şekil 3.64.** Topotekan konsantrasyonuna karşı elde edilen anodik pik akımlarının oluşturduğu doğrusal kalibrasyon eğrisi 121

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1. Antineoplastik ilaçların temel sınıflandırılması ve günümüzde kullanılan ilgili gruptaki ilaçlar	4
Çizelge 2.1. Grafen sentez yöntemleri	29
Çizelge 2.2. Voltametri de kullanılan potansiyelin zamanla değişimini gösteren uyarma sinyalleri	48
Çizelge 2.3. Tez çalışmasında kullanılan kimyasal maddeler	55
Çizelge 2.4. Tez çalışmamızda kullanılan cihazlar ve ekipmanlar	57
Çizelge 3.1. Grafen örneklerine ait C 1s çekirdek seviyesi için elde edilen yüksek çözünürlüklü XPS spektrumları sonuçları	81
Çizelge 3.2. MoS ₂ temelli sensörlerin <i>FeCN63</i> –/4 – redoks çözelti içerisindeki elektrokimyasal karakterizasyon sonucunda elde edilen kinetik parametreler	91
Çizelge 3.3. AuNRDs/1T-MoS ₂ /SPE kullanılarak gerçekleştirilen doksorubisin’in elektrokimyasal analizi sonucu elde edilen validasyon parametreleri	105
Çizelge 3.4. AuNRDs/1T-MoS ₂ /SPE kullanılarak doksorubisin’in farklı girişim maddeleri varlığında elde edilen seçicilik sonuçları (n=3)	106
Çizelge 3.5. AuNRDs/1T-MoS ₂ /SPE kullanılarak kan serumundan gerçekleştirilen doksorubisin tayini sonuçları (n=5)	107
Çizelge 3.6. Grafen temelli elektrokimyasal sensörlerin <i>FeCN63</i> –/4 – redoks çözelti içerisinde gerçekleştirilen elektrokimyasal karakterizasyonu sonucunda elde edilen kinetik parametreler	109
Çizelge 3.7. AuNRDs/MI-GR/SPE kullanılarak gerçekleştirilen topotekan’ın elektrokimyasal analizi sonucu elde edilen validasyon parametreleri	121
Çizelge 3.8. AuNRDs/MI-GR/SPE kullanılarak topotekan’ın farklı girişim maddeleri varlığında elde edilen seçicilik sonuçları (n=3)	122
Çizelge 3.9. AuNRDs/MI-GR/SPE kullanılarak kan serumundan gerçekleştirilen topotekan’ın miktar tayin sonuçları (n=5)	123
Çizelge 4.1. Doksorubisin’in kantitatif tayini için geliştirilen elektrokimyasal sensörlerin karşılaştırılması	127

Çizelge 4.2. Topotekan'ın kantitatif tayini için geliştirilen elektrokimyasal sensörlerin karşılaştırılması

129



1. GİRİŞ

Kanser, DNA replikasyonu sırasında sağlıklı hücrelerin hasar görmesi sonucu kontrolsüz bir şekilde büyüyerek tümör adı verilen hücre kitlelerinin oluşumuna yol açan bir hastalıktır. Kanser hücreleri, vücutta çok hızlı bir şekilde bölünerek yayılabildiği için çağımızın en tehlikeli hastalığına neden olmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne bağlı Uluslararası Kanser Araştırmaları Merkezi (UKAM)'nin yayınladığı rapora göre, geçtiğimiz 2018 yılında 18.1 milyon insana kanser teşhisi konulurken, 9.9 milyon kişi kanserden dolayı hayatını kaybetmiştir.

Günümüzde kanser hastalığının tedavisinde kullanılan en etkili yöntem kemoterapi'dir. Kanser hastaları üzerinde antineoplastik ilaçlar kullanılarak gerçekleştirilen kemoterapi yönteminin başarı oranı %75'e kadar ulaşmaktadır. Kemoterapi yöntemindeki temel amaç, sağlıklı hücelere zarar vermeden kanserli hücrelerin tekrar oluşumuna izin vermeksizin ortadan kaldırmaktır. Ancak, antineoplastik ilaçların hücreler üzerindeki düşük seçici özelliği nedeniyle vücutta çeşitli tahribatlar yaparak birçok yan etkiye neden olmaktadır.

Tez çalışmamız kapsamında, antineoplastik ajanlardan doksorubisin ve topotekan'ın biyolojik sıvılardan miktar tayinine yönelik elektrokimyasal sensörlerin tasarlanması amaçlanmıştır. Tez projemiz üç ana başlıkta sunulmuştur;

Doktora tez çalışmamızın ilk bölümünü, yeni yöntemler kullanılarak iki boyutlu nanomateriyaller ve homojen altın nanoparçacıkların sentezi, ve elektrokimyasal sensörlerin dizaynı oluşturmaktadır. Öncelikle, iki boyutlu nanomateriyaller olarak belirlenen grafen ve molibden disülfür (MoS_2) hazırlanmasında metal interkalasyon temelli yöntemler kullanarak yüksek elektron aktarım hızına sahip sensör materyalleri geliştirilmiştir. Sonra, hazırlanan MoS_2 ve grafen yüzeyler altın nanoparçacıklarla modifiye edilerek tez çalışmamızda kullanılacak elektrokimyasal sensörlerin tasarımları gerçekleştirilmiştir. Sensör tasarımında, perde baskılı elektrotlar kullanılarak taşınabilir ve yerinde analize uygun elektrokimyasal sensörler

geliştirilmiştir. Tarafımızca geliştirilen pratik uygulama alanına sahip nanomateriyaller ve nanoparçacıklar, yapısal, morfolojik ve elektrokimyasal olarak karakterize edildikten sonra kullanılmıştır.

Tez çalışmamızın ikinci bölümünde, geliştirdiğimiz sensörlerin elektrokimyasal açıdan etkinliği çeşitli elektrokimyasal yöntemler kullanılarak belirlenmiştir. Son olarak üçüncü bölümünü, önerdiğimiz antineoplastik etken maddelerin elektrokimyasal analizleri, validasyon çalışmaları ve biyolojik örnek uygulamaları gibi kapsamlı bir bölüm oluşturmaktadır. Bu bölümde öncelikle, belirlediğimiz antineoplastik etken maddelerin elektrokimyasal kimyasal davranışlarının incelenmesi ve kullanılan yöntemlerin optimizasyonu (pH, tarama hızı, yüzeyde biriktirme işlemleri vb.) gerçekleştirilmiştir. Doksorubisin ve topotekan için geliştirdiğimiz elektrokimyasal sensörlerin analitik performansları, literatürde gerçekleştirilmiş benzer yöntemlerle kıyaslanmıştır. Geliştirdiğimiz elektrokimyasal sensörler ile doksorubisin ve topotekan içeren biyolojik örneklerden uygulamalar gerçekleştirerek, sensörlerin güvenilirliği ve uygulanabilirliği ortaya konulmuştur.

1.1. Kanser Hastalığı ve Tedavisi

Kanser hastalığı, hücre bölünmesi esnasında DNA replikasyonunun hatalı olmasından kaynaklanmaktadır. Kanser hücreleri, organizma içerisine kitleler halinde yerleşmekte ve yerleştikleri bölgedeki doku ve organların fonksiyonlarına zarar vermektedirler. Kanser hastalarının ortalama %25'i cerrahi veya radyoterapi yöntemleriyle tedavi edilebilirken, kalan hastaların büyük bir bölümü kemoterapi ile tedavi edilmektedir. Kemoterapi yöntemindeki temel amaç, hastanın sağlıklı hücrelerine zarar vermeden sitotoksik etki yaratarak vücuttaki tümörlerin gelişimini ve büyümesini önlemek ve sonra tamamen ortadan kaldırılmasını sağlamaktır. Kemoterapi tedavisinde en yüksek verim antineoplastik ilaçlar kullanılarak sağlanmaktadır.

1.2. Antineoplastik İlaçlar

Kanser hastalarının tedavisinde kullanılan sitotoksik etkiye sahip kemoterapi ilaçlarına “Antineoplastik ilaçlar” adı verilmektedir. Antineoplastik ilaçların etki mekanizmasındaki temel hedef, sağlıklı hücrelere zarar vermeksizin kanserli hücreler üzerinde tahribatlar yaparak bu hücreleri yok etmektir (Lima ve ark., 2018).

Kanser tedavisinde kullanılan antineoplastik ilaçlar genel olarak 5 farklı etki mekanizmasına sahiptirler. Bu mekanizmalar;

- ✓ Pürin ve pirimidin nükleotidlerin sentezini engelleyerek ya da Deoksiribo nükleik asit (DNA) ve Ribo nükleik asit (RNA) sentezinde nükleotidlerin yerlerini alarak etki gösteren ilaçlar
- ✓ DNA fonksiyonlarını tahrip ederek etki gösteren ilaçlar
- ✓ Hücre yapısındaki nükleofilik gruplarla kovalent bağ yaparak etki gösteren ilaçlar
- ✓ Mikrotübüllerin polimerize ve depolimerize şekilleri arasındaki dengeyi bozarak etki gösteren ilaçlar
- ✓ Hormon uyarısı ile sitoplazmik reseptörlere bağlanıp gelişme ve büyüme hızını yavaşlatarak etki gösteren ilaçlar

şeklinde sıralanmaktadır.

Farklı etkilere sahip antineoplastik ilaçlar Çizelge 1.1 'de görüldüğü üzere sınıflandırılmıştır.

Çizelge 1.1. Antineoplastik ilaçların temel sınıflandırılması ve günümüzde kullanılan ilgili gruptaki ilaçlar (Kwok ve ark., 2017)

Antimetabolitler	Alkileyici ajanlar	Antibiyotikler
Fluorurasil	Bendamustin	Bleomisin
Gemsitabin	Dakarbazin	Doksorubisin
Metotreksat	Lomustin	Epirubisin
Nelarabin	Mekloretamin	İdarubisin
Tiyoguanin	Siklofosfamid	Mitomisin
Merkaptopürin	Klorambusil	Daunorubisin
Pemetreksed	Estramustin	Daktinomisin
Floksuridin	Ifosfamid	Mitoksantron
Pentostatin	Temozolomid	
Kapesitabin	Dakarbazin	
Hormonlar Agonist ve Antagonistler	Mikrotübül İnhibitörler	Topoizomeraz inhibitörler
Prednizon	Dosetaksel	İrinotekan
Fluoksimesteron	Paklitaksel	Etopozid
Klorotrianizen	Vinblastin	Topotekan
Hidroksi progesteron	Vinkristin	
Anastrozol	Vinorelbin	
Tamoksifen		
Raloksifen		
Flutamid		
Nilutamid		

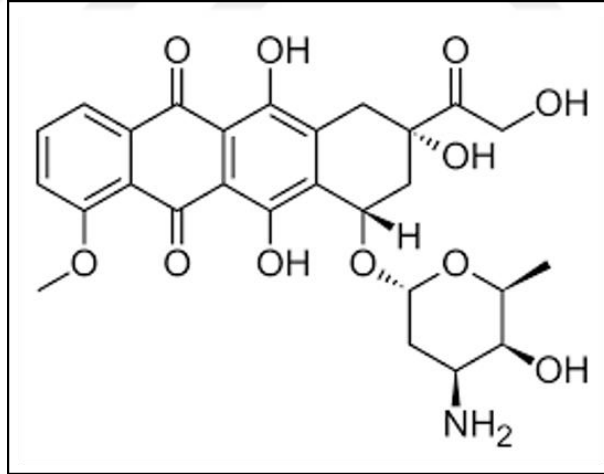
1.3. Tez Çalışmamızda Seçilen Etken Maddeler

1.3.1. Dokсорubisin

Dokсорubisin, *Streptomyces peucetius* bakteri türünden izole edilen sitotoksik antrasiklin grubu üyesi bir antibiyotiktir. Yüksek antineoplastik aktivite özelliğiyle kemoterapi tedavisinde kullanılan bir interkalasyon ajanıdır (Cortés-Funes ve ark., 2007; Wu ve ark., 2013). Dokсорubisin, kinon-hidrokinon içeren dörtlü halkanın bir ucuna bağlanmış kısa zincirli metoksi grubu içeren karbonil grubu ile glikozit bandıyla yapıya bağlanmış şeker yapısı içermektedir.

1.3.1.1. Kimyasal Özellikleri

Şekil 1.1’de dokсорubisin’in molekül formülü gösterilmektedir.



Şekil 1.1. Dokсорubisin'in molekül yapısı

Kapalı Formülü: C₂₇H₂₉NO₁₁

Açık Formülü: (7S,9S)-7-[(2R,4S,5S,6S)-4-amino-5-hidroksi-6-metiloksan-2-il]oksi-6,9,11-trihidroksi-9-(2-hidroksiasetil)-4-metoksi-8,10-dihidro-7H-tetrasen-5,12-dion

Molekül ağırlığı: 543.5 g mol⁻¹

Erime Noktası: 204-205 °C

Görünüş: Turuncumsu kırmızı renkli kristal toz

Çözünürlük: Sudaki çözünürlüğü (2.60 mg mL⁻¹) yüksektir. Alkollerde serbestçe çözünür, organik çözücülerde çözünmez.

İyonlaşma sabitleri: pKa₁: 9.53 , pKa₂= 8.46 , pKa₃=9.46

1.3.1.2. Farmakolojik Özellikleri

Doksorubisin, DNA'daki baz çiftlerinin arasına interkale olarak DNA replikasyonu ve protein sentezinin inhibisyonuna neden olmaktadır. Doksorubisin, topoizomera 2 enzimini inhibe ederek DNA zinciri üzerinde hasara neden olmaktadır. (Tacar ve ark., 2013).

1.3.1.3. Farmakokinetik Özellikleri

İntravenöz olarak uygulanan doksorubisin, hücreler tarafından hızlı bir şekilde absorbe edilmekte ve plazmadaki miktarının hızlı bir şekilde düşmesine neden olmaktadır. Doksorubisin, hücrelerdeki plazma proteinlerine yüksek oranda (~%75) bağlanmaktadır. Doksorubisin, başta karaciğer olmak üzere diğer dokularda metabolize olmaktadır. Doksorubisinol, en önemli antineoplastik aktiviteye sahip metaboliti olarak bilinmektedir. Vücuda enjekte edilen dozun %5'i ilk beş gün içerisinde idrar ile %50'lik kısmı ise safra ile bir hafta içerisinde atılmaktadır (Kjossev ve Losanoff, 2001).

1.3.1.4. Yan Etkileri

Hücreler üzerindeki sitotoksik etkileri nedeniyle hastalarda, saç dökülmesi, kusma ve bulantı gibi çeşitli gastrointestinal bozukluklar, karaciğer hasarı, ciltte renk değişikliği, tansiyon ve nefrolojik bozukluklar gibi çok çeşitli yan etkiler görülmektedir.

1.3.1.5. Uygulama Şekli ve Dozaj Miktarları

Doksorubisin, oral yolla vücuda alındığında %5'inden daha az bir miktarı dokular tarafından absorbe edilmektedir. Bu nedenle, doksorubisin'in kullanımı intravenöz yol ile gerçekleştirilmektedir. Doksorubisin'in uygulanmasının ardından dokularda hızlı bir şekilde dağılım göstermekte ve yarılanma ömrü 48 saate kadar çıkmaktadır.

1.3.1.6. Saklama Koşulları

Tuz formunda hazırlanan doksorubisin, liyofilize şeklinde kırmızı-turuncu renge sahip toz olarak temin edilmektedir. Uzun süre kullanım açısından doksorubisin, 2-8 °C'de buzdolabında ve güneş ışığından korunarak saklanmalıdır.

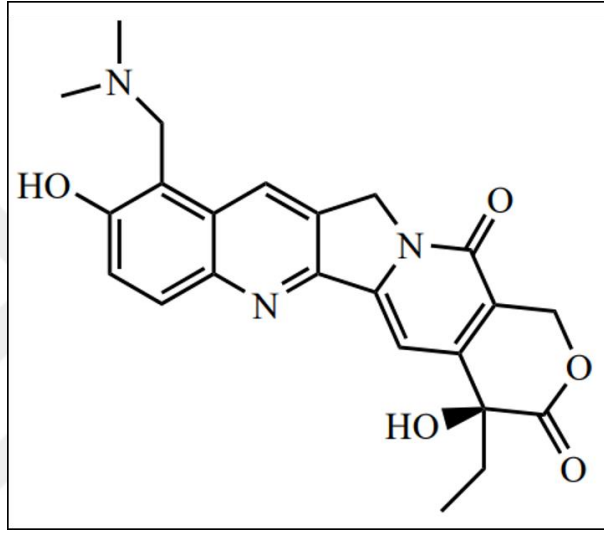
1.3.2. Topotekan

Topotekan, FDA tarafından onaylanmış kamptotesin türevi yarı-sentetik ilk moleküldür (Staker ve ark., 2005). Topotekan, kamptotesin sınıfındaki diğer moleküllere göre, daha yüksek çözünürlüğe, kararlılığa ve daha düşük toksititeye sahip bir moleküldür. Fizyolojik pH'da (pH 7.4) karboksilat formunda bulunan topotekan,

topoizomera 1 enzim inhibe aktifliğini azaltarak kan proteinlerine daha etkili şekilde bağlanmaktadır (Herben ve ark., 1996).

1.3.2.1. Kimyasal Özellikleri

şekil 1.2’de topotekan’ın molekül formülü gösterilmiştir.



şekil 1.2. Topotekan’ın molekül yapısı

Kapalı Formülü: C₂₃H₂₃N₃O₅

Açık Formülü: (19S)-8-[(dimetilamino)metil]-19-etil-7,19-dihidroksi-17-okza-3,13-diazapentasiklo[11.8.0.0^{2,11}.0^{4,9}.0^{15,20}]henikoza-1(21),2,4(9),5,7,10,15(20)-heptaen-14,18-dion

Molekül ağırlığı: 421.4 g mol⁻¹

Erime Noktası: 213-218 °C

Görünüş: Açık sarı renkli kristal toz

Çözünürlük: Sudaki çözünürlüğü (2.35 mg mL⁻¹) yüksek, organik çözücülerde düşüktür. Metanol ve etanoldeki çözünürlüğü azdır.

İyonlaşma sabitleri: pKa₁: 1.74 , pKa₂: 8.0 , pKa₃: 9.83

1.3.2.2. Farmakolojik Özellikleri

Topotekan, topoizomeraz I enziminin spesifik inhibitörüdür ve topoizomeraz I-DNA kompleksine bağlanarak tek sarmaldaki kırılımları engellemektedir. Topotekan'ın topoizomeraz I-DNA kompleksiyle etkileştiğinde oluşan tersiyer yapının, DNA replikasyonu için gerekli enzimlerle etkileştiğinde çift sarmal DNA zinciri üzerinde yüksek sitotoksitite gösterdiği belirtilmektedir (Saif ve Diasio, 2005; Thirumaran ve ark., 2007).

1.3.2.3. Farmakokinetik Özellikleri

İntravenöz yolla uygulanan topotekan'ın, vücut içerisindeki dağılım hızı yüksek olup hücreler tarafından hızlı bir şekilde absorbe edilmektedir. Topotekan, plazma proteinlerine %35 oranında bağlanmaktadır. Topotekan'ın %45'i 24 saat içerisinde idrar yoluyla atılmaktadır (Herben ve ark., 1996; Li ve ark., 2013).

1.3.2.4. Yan etkileri

Topotekan'ın vücuda alınmasıyla birlikte bulantı, kusma, ishal ve karın ağrısı gibi gastrointestinal rahatsızlıklar, kan ve lenf sisteminde bozukluklar, saç dökülmesi, aşırı zayıflık, halsizlik ve yüksek ateş gibi çok çeşitli yan etkiler görülmektedir.

1.3.2.5. Uygulama Şekli ve Dozaj Miktarları

Topotekan, intravenöz infüzyon yoluyla vücuda verilmektedir. Tedavi, 3 haftalık kürler halinde yapılmaktadır.

1.3.2.6. Saklama Koşulları

Topotekan, liyofilize edilmiş sarı veya yeşilimsi-sarı rengine sahip toz şeklinde satılmaktadır. Uzun süre kullanım açısından topotekan, 2-8 °C’de buzdolabında ve güneş ışığından korunarak saklanmalıdır.

1.4. Tez Projemizdeki Antineoplastik İlaçlar ile Günümüze Kadar Yapılmış Miktar Tayini Çalışmaları

Tez projemiz kapsamında yaptığımız araştırmalar kapsamında, seçtiğimiz antineoplastik ilaçlar ile ilgili farklı analitik yöntemler kullanılarak gerçekleştirilen analiz çalışmaları aşağıda özetlenmiştir.

1.4.1. Doksorubisin

1.4.1.1. Ultraviyole-Görünür Bölge Spektroskopisi

Sastry ve ark. (1996), doksorubisin hidroklorür’ün miktar tayini için 4 farklı basit ve hassas ultraviyole-görünür bölge (UV-GB) spektrofotometrik yöntem geliştirmişlerdir. Yöntem A’da doksorubisin’i, Fe(III) ile yükseltgeyerek, 1,10-orto-fenantrolin ile reaksiyona sokmuşlar ve oluşan kırmızı renkli kompleksin 510 nm’deki absorpsiyonunu incelemişlerdir. Yöntem B’de, doksorubisin’in Folin-Ciocalteu reaktifi ile indirgenmesi sonucu oluşan karakteristik yoğun mavi renklenmenin 770 nm’deki absorpsiyonunu kullanmışlardır. Yöntem C’de, doksorubisin’in periyodat ile yükseltgenmesinin ardından 3-metil-2-benzotiyazolinon hidrazon hidroklorür reaktifi ile oluşan parlak mavi katyonik boyanın 620 ve 670 nm’deki absorpsiyonlarını okumuşlardır. Yöntem D’de ise, potasyum ferrisiyanür varlığında fenilhidrazin hidroklorür ile oluşan turuncu-kırmızı renkli ürünün 510 nm’deki absorpsiyonunu incelemişlerdir. Geliştirdikleri UV-GB spektrofotometrik yöntemlerin teşhis

sınırlarını sırasıyla 0.034, 0.22, 0.086 ve 0.42 $\mu\text{g mL}^{-1}$ olarak tayin etmişlerdir. Farmasötik formülasyonlarda gerçekleşen doksorubisin analizi sonucunda yüksek geri kazanım değerleri elde etmişlerdir. Önerdikleri tüm UV-GB spektroskopik yöntemlerin, farmasötik formülasyonlardan doksorubisin'in basit ve hassas tayini için yararlı olabileceğini belirtmişlerdir.

Scheeren ve ark. (2018), pH-hassasiyeti olan gümüş nanopartiküller içerisinde doksorubisin'in miktar tayini için UV-GB spektrofotometrik ve yüksek performanslı sıvı kromatografik (YPSK) yöntem geliştirmişlerdir. UV-GB spektrofotometrik yöntem ile doksorubisin'in miktar tayinininde, maksimum dalga boyundaki ($\lambda_{\text{max}}=480$ nm) absorbansı kullanmışlardır. Doksorubisin için ortalama geri kazanım değerini %103.14 olarak bulmuşlardır. Yüksek tekrarlanabilirliğe sahip olan UV-GB spektrofotometrik yöntemi, polimerik formülasyonlar içeren kompleks matrislerden doksorubisin tayini için güvenilir bir analitik yöntem olarak önermişlerdir.

1.4.1.2. Kromatografik Yöntemler

Asperen ve ark. (1998), doksorubisin ve çeşitli metabolitlerinin tayini için hassas ve seçici ters faz YPSK geliştirmişlerdir. Valide ettikleri YPSK'da, daunorubisin'i iç standart olarak kullanmışlardır. Doksorubisin ve metabolitlerinin kromatografik ayrımını, oda koşullarında izokratik olarak LiChrosorb® RP-8 kolon kullanarak gerçekleştirmişlerdir. Yöntemde hareketli faz olarak, asidik su (pH 2.05)/asetonitril/tetrahidrofuran (80:30:1, h/h/h) içeren karışımı kullanmışlardır. Florimetrik dedektör kullanılarak yaptıkları analizde, uyarma ve emisyon dalga boylarını sırasıyla 460 ve 550 nm olarak belirlemişlerdir. En düşük tayin alt sınırını 1.8 – 2.4 nM aralığında bulmuşlardır. Geliştirdikleri YPSK'nın, farelerden doksorubisin ve metabolitlerinin farmakokinetik çalışmaları için uygun bir yöntem olduğunu göstermişlerdir.

Mauzel ve ark. (2003), köpek ve sıçan plazmalarından doksorubisin ve aktif metabolitiyle birlikte doksorubisin'in peptit konjuge ön ilacının miktar tayini için ardışık kütle spektrometreli YPSK geliştirmişlerdir. Plazmadan örneklerini, katı faz ekstraksiyonu ile Elut[®] C₈ kartuş kullanarak ekstrakte etmişler ve Waters Oasis[®] HLB kolon kullanarak ayırmışlardır. Örneklerin miktar tayinlerini, üçlü kuadropol kütle spektrometre kullanarak, seçici reaksiyon görüntüleme modu içerisinde pozitif iyonlar dikkate alınarak gerçekleştirmişlerdir. Doksorubisin için en düşük tayin alt sınırını 0.5 ng L⁻¹ olarak bulmuşlardır. Tüm analitler için günler içi ve arası doğruluk ve kesinlikleri sırasıyla %15 ve 16 olarak tespit etmişlerdir.

Sottani ve ark. (2008), insan idrarından doksorubisin, daunorubisin, epurubisin, siklofosfamid ve ifosfamid'in miktar tayini için ardışık kütle spektrometre bağlı ters faz YPSK geliştirmişlerdir. Örneklerin analizlerini, Hypersil BDS C₈ kolon kullanarak yapmışlardır. Üçlü kuadropol kütle spektrometrik yöntemini, ilaç moleküllerin miktar tayini için pozitif iyon modunda ve çoklu reaksiyon görüntüleme tekniğinde kullanmışlardır. İdrarda gerçekleştirdikleri analizler sonucunda, doksorubisin, epurubisin, siklofosfamid ve ifosfamid'in çalışma konsantrasyon aralığını 0.2 – 4.0 µg L⁻¹, daunorubisin için ise 0.15 – 2.0 µg L⁻¹ olarak bulmuşlardır. Epurubisin, siklofosfamid ve ifosfamid için en düşük tayin alt sınırını 0.2 µg L⁻¹, doksorubisin ve daunorubisin için ise sırasıyla 0.3 ve 0.15 µg L⁻¹ olarak hesaplamışlardır. Kromatografik yöntemin günler içi ve arası kesinliklerin bağıl standart sapmalarını %12'den küçük olduğunu bulmuşlardır. Geliştirdikleri kromatografik yöntemin uygunluğunu, idrar örneklerinden analiz yaparak göstermişlerdir.

Ahmed ve ark. (2009), sıçan plazmasından doksorubisin ve metabolit ürünü olan doksorubisinol'ün tayini için hassas ve seçici YPSK geliştirmişlerdir. Fotoduyarlılaşıma reaksiyon temelli YPSK'da, peroksiokzalat kemilüminesans dedektörü ve ODS kolon kullanılarak izokratik olarak analizi gerçekleştirmişlerdir. Yöntemdeki hareketli fazı, sodyum dodesil sülfat içeren imidazol-tetrafloroasetatik asit tamponu (pH 6.8)/asetonitril/etanol karışımı (55:35:10, h/h/h) ve akış hızını 0.3 mL dk⁻¹ olarak belirlemişlerdir. Doksorubisin ve doksorubisinol için teşhis sınırını sırasıyla 4.5 ve 3.8 fM olarak hesaplamışlardır. Sıçan plazmasından gerçekleştirilen

doksorubisin analizinde ortalama geri kazanım değerini % 90.7 – 102.4 aralığında bulmuşlardır.

Shaikh ve ark. (2013), fare plazmasından ekstrakte ettikleri doksorubisin, irinotekan ve metabolitlerinin miktar tayinine yönelik valide edilmiş bir ultra-yüksek performanslı sıvı kromatografik (UYPSK) yöntem geliştirmişlerdir. İç standart olarak kamptotesin kullanmışlardır. Etken maddelerin kromatografik ayırımı, Acquity C₁₈ kolon kullanarak 40 °C’de gradient elüsyon ile gerçekleştirmişlerdir. Gradient elüsyon için hareketli faz, %0.1 formik asit içeren asetonitril ve su kullanmışlardır. Akış hızını ise 0.5 mL dk⁻¹ olarak belirlemişlerdir. Doksorubisin, irinotekan ve metabolitleri için doğrusal konsantrasyon aralığını sırasıyla 250.0 – 10000.0 ng mL⁻¹ ve 125.0 – 5000.0 ng mL⁻¹, doksorubisin ve irinotekan için en düşük tayin alt sınırını 250.0 ng mL⁻¹, metabolitleri için ise 125.0 ng mL⁻¹ olarak bulmuşlardır.

Han ve ark. (2016), fare plazmasından doksorubisin ve dipeptit konjuge bileşiğinin eş zamanlı tayinine yönelik basit ve hassas bir floresans dedektörlü YPSK geliştirmişlerdir. Etken maddelerin kromatografik ayırımı, Amethyst C₁₈ kolon kullanarak gradient hareketli faz sistemi (% 0.1 formik asit ve % 0.1 formik asit içeren asetonitril) ile 1.0 mL dk⁻¹ akış hızında gerçekleştirmişlerdir. Uyarma ve emisyon dalga boylarını sırasıyla 490 ve 550 nm olarak kullanmışlardır. Doksorubisin için doğrusal çalışma aralığını 2.5 – 2000.0 ng mL⁻¹, teşhis sınırını ise 5.0 ng mL⁻¹ olarak bulmuşlardır. Fare plazmasından doksorubisin için gerçekleştirdikleri analiz sonucunda, geri kazanım değerlerini %84.0 - %88.2 aralığında hesaplamışlardır. Geliştirdikleri YPSK’nın, doksorubisin’in miktar tayini ve farmakokinetik çalışmaları için doğru ve güvenilir bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir.

Silva ve ark. (2016), siklofosfamid, doksorubisin, dosetaksel ve 5-florourasil’in eş zamanlı tayini için elektrosprey iyonizasyon ve ardışık kütle spektrometreli UYPSK geliştirmişlerdir. Etken maddelerin kromatografik ayırımı, %0.1 formik asit ve asetonitril içeren gradient sistem ile l kuadropol sistemi ve çoklu reaksiyon görüntüleme modu kullanılarak gerçekleştirmişlerdir. Doksorubisin için doğrusal

Çalışma aralığını 4.0 – 300.0 ng mL⁻¹, teŗhis sınırını ise 1.0 ng mL⁻¹ olarak belirlemiŗlerdir. Yoksek seçiciliğe, doğruluğa ve kesinliğe sahip UYPSK'yı, belirtilen antineoplastik etken maddelerin rutin miktar tayini için uygun bir alternatif analitik yöntem olarak nermiŗlerdir.

1.4.1.3. Elektrokimyasal Yöntemler

Fei ve ark. (2009), doksorubisin'in elektrokimyasal miktar tayini için titanyum oksit (TiO₂)/nafyon kompozit film modifiye edilmiŗ camsı karbon elektrot (CKE) geliŗtirmiŗlerdir. Nano boyutta hazırladıkları TiO₂ parçacıklarını, nafyon zltisi içerisinde dispers edildikten sonra CKE elektrot üzerine kaplamıŗlardır. Geliŗtirdikleri elektrokimyasal sensörün yüzeyinde, doksorubisin'in indirgenme reaksiyonunu incelemiŗlerdir. TiO₂/nafyon kompozit modifiye edilmiŗ CKE'nin, doksorubisin'in indirgenme akımını önemli ölçüde artırdığını gzlemlemiŗlerdir. Optimum deney şartlarında geliŗtirdikleri elektrokimyasal sensörün validasyon alıŗmaları sonucunda, doğrusal çalışma aralığını 0.005 – 2.0 µM, teŗhis sınırını ise 1.0 nM olarak bulmuŗlardır. Yöntemin kan plazmasındaki geri kazanım değer aralığını %94.9 – 104.4 olarak hesaplamıŗlardır.

Guo ve ark. (2011), doksorubisin ve metotreksat'ın miktar tayini için siklodekstin-grafen hibrit nanotabakalar ile modifiye edilmiŗ CKE elektrotları geliŗtirmiŗlerdir. Grafen tabanlı modifiye elektrot yüzeyinde her iki etken madde için elde edilen redoks sinyallerinin, CKE yüzey üzerinde elde edilen sinyallere göre 20 kattan fazla bir artıŗ olduğunu gzlemlemiŗlerdir. Optimize ettikleri koŗullarda gerekleŗtirdikleri elektrokimyasal miktar tayini sonucunda, doksorubisin için doğrusal çalışma aralığını 0.01 – 0.2 µM, teŗhis sınırını ise 0.1 nM olarak hesaplamıŗlardır. Geliŗtirdikleri elektrokimyasal sensörün, biyolojik ve farmasötik örneklerden doksorubisin miktar tayini için alternatif bir analitik yöntem olarak kullanılabileceğini nermiŗlerdir.

Hasanzadeh ve ark. (2016), kan plazmasından doksorubisin hidroklorür'ün miktar tayinine yönelik grafen kuantum dot modifiye edilmiş CKE yüzeyler geliştirmişlerdir. Elde ettikleri dönüşümlü voltametri sonuçlarında, geliştirdikleri elektrodun doksorubisin oksidasyonuna karşı yüksek bir elektrokatalitik aktiviteye sahip olduğunu gözlemlemişlerdir. Elektrokimyasal yöntemin doğrusal çalışma aralığını ve teşhis sınırını sırasıyla 0.018 – 3.6 μM ve 0.016 μM olarak bulmuşlardır. Geliştirdikleri modifiye elektrodu, doksorubisin içeren kan plazma örneklerine başarılı bir şekilde uygulamışlardır.

Peng ve ark. (2016), doksorubisin'in miktar tayinine yönelik basit tek kullanımlık sensör geliştirmişlerdir. Sensör materyali olarak poli-L-lizin katkılı çok duvarlı karbon nanotüp kullanmışlardır. Perde baskılı elektrotlar üzerine modifiye edilerek geliştirdikleri elektrokimyasal sensörler ile doksorubisin'in elektrokimyasal davranışını dönüşümlü voltametri ve kare dalga voltametrisi kullanarak incelemişlerdir. Optimize ettikleri şartlar altında, doksorubisin'in anodik pik akımının, artan doksorubisin konsantrasyonu ile doğrusal olarak arttığını ve doğrusal çalışma aralığının 0.0025 – 0.25 μM aralığında olduğunu gözlemlemişlerdir. Teşhis sınırını 1.0 nM olarak tayin etmişlerdir. Geliştirdikleri elektrokimyasal sensörün, doksorubisin'in miktar tayininde kullanılabilecek alternatif bir analitik yöntem olduğunu belirtilmiştir.

Soleymani ve ark. (2016), biyolojik sıvılardan doksorubisin hidroklorür'ün miktar tayini için manyetik nanokompozit ile modifiye edilmiş CKE yüzeyler geliştirmişlerdir. Manyetik nanokompoziti ($\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-GO-SO}_3\text{H}$), demir oksit katkılanmış grafen oksit'in klorosülfonik asit ile polimerizasyonu sonucu sentezlemişlerdir. Hazırlanan nanokompoziti, geçirimli elektron mikroskobu, dinamik diferansiyel taramalı kalorimetri ve termogravimetrik analiz yöntemleriyle karakterize etmişlerdir. Geliştirdikleri modifiye elektrodun dönüşümlü voltametri sonuçlarına göre, doksorubisin için tersinmez bir indirgenme/yükseltgenme reaksiyonunun gerçekleştiğini göstermişlerdir. Doksorubisin'in oksidasyonu sırasında gerçekleşen elektrot reaksiyonunda, aktarılan elektron ve proton sayısını sırasıyla 2 ve

3 olarak bulmuşlardır. Doksorubisin'in plazma, beyin-omurilik sıvısı ve idrardaki teşhis sınırlarını sırasıyla 4.9 nM, 14.0 nM ve 4.3 nM olarak belirlemişlerdir.

Taei ve ark. (2016), doksorubisin'in miktar tayini için kobalt ferrit (CoFe_2O_4) manyetik nanopartikül ve çok duvarlı karbon nanotüpüyle modifiye edilmiş karbon pasta elektrot geliştirmişlerdir. 40 nm'lik CoFe_2O_4 nanopartiküllerini, x-ışını kırınımı, alan emisyon taramalı elektron mikroskobu ve fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopi ile karakterize etmişlerdir. Geliştirdikleri elektrokimyasal yöntemin doğrusal çalışma aralığını 0.05 – 1150.0 nM olarak bulmuşlardır. 10.0 pM teşhis sınırına sahip elektrokimyasal yöntemin, doksorubisin miktar tayini için alternatif bir analitik yöntem olduğunu belirtmişlerdir.

Haghshenas ve ark. (2016), CKE yüzey üzerinde elektrokimyasal olarak okside edilmiş çok duvarlı karbon nanotüpün hazırlanmasında etkili ve basit bir yöntem geliştirmişlerdir. Dopamin ve doksorubisin'in elektrokimyasal analizini geliştirdikleri elektrot yüzeylerinde gerçekleştirmişlerdir. Modifiye elektrodun yüzey ve elektrokimyasal karakterizasyonunu, taramalı elektron mikroskobu, enerji dispersif x-ışını spektroskopik ve dönüşümlü voltametrik tekniklerle yapmışlardır. Dopamin ve doksorubisin'in eş zamanlı miktar tayini için gerçekleştirdikleri elektrokimyasal yöntemde, doğrusal çalışma aralıklarını sırasıyla 0.03 – 55.0 μM ve 0.04 – 90.0 μM olarak bulmuşlardır. Dopamin ve doksorubisin için teşhis sınırlarını 8.5 ve 9.4 nM olarak hesaplamışlardır. Karbon nanotüp temelli elektrot ile insan kan serumu ve idrar örneklerinden, dopamin ve doksorubisin'in eş zamanlı analizini başarılı bir şekilde gerçekleştirmişlerdir.

Guo ve ark. (2017), gümüş nanopartikül, karbon dot ve indirgenmiş grafen oksit'in bir araya gelerek oluşturduğu nanokompoziti tek basamaklı bir elektrodepolama yöntemiyle sentezlemişlerdir. Hazırlanan nanokompoziti, taramalı elektron mikroskobu, geçirimli elektron mikroskobu ve x-ışını kırınımı teknikleriyle karakterize etmişlerdir. Tasarladıkları modifiye CKE elektrodun, doksorubisin'in indirgenmesine karşı yüksek bir elektrokatalitik etki gösterdiğini belirlemişlerdir.

Doksorubisin'in miktar tayini için geliştirdikleri elektrokimyasal sensörün doğrusal çalışma aralığı 0.01 – 2.5 μM , teşhis sınırı 2.0 nM olarak hesaplanmıştır. Gerçek örneklerden doksorubisin tayini için geliştirdikleri elektrokimyasal sensörün güvenilir bir analitik yöntem olduğunu ispatlamışlardır.

Soleymani ve ark. (2017), doksorubisin'in kandan ve hücre ortamından miktar tayini için ince film poli-arjinin kaplı CKE yüzeyler geliştirmişlerdir. Hazırladıkları modifiye elektrot ile doksorubisin'in elektrokimyasal oksidasyonunda iki elektron ve iki proton transferi gerçekleştiğini tespit etmişlerdir. Elektron transfer hız sabitini 10.1 s^{-1} olarak bulmuşlardır. Doksorubisin'in kandan ve plazma örneklerinden miktar tayini için diferansiyel puls voltametrik yöntemini kullanmışlardır. Yöntemin doğrusal çalışma aralıklarını 0.069 – 1.08 μM ve 0.1 – 3.45 μM olarak hesaplamışlardır. Geliştirdikleri elektrokimyasal sensörün, antineoplastik ajanların gerçek zamanlı tayininde uygulanabilir bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir.

Materon ve ark. (2018), doksorubisin ve metotreksat'ın miktar tayini için karbon siyahı, bakır nanopartikül ve nafyon kompoziti modifiye edilmiş CKE yüzey geliştirmişlerdir. Hazırladıkları elektrokimyasal sensörün yüzey ve yapı karakterizasyonunu, taramalı elektron mikroskobu ve enerji-dispersif x-ışını spektroskopik yöntemiyle gerçekleştirmişlerdir. Optimize ettikleri şartlar altında, kare dalga voltametrisiyle yaptıkları analizlerde, doksorubisin ve metotreksat için doğrusal çalışma aralıklarını 0.45 – 5.1 μM ve 2.2 – 25.0 μM olarak bulmuşlardır. Teşhis sınırlarını 24.0 nM ve 90.0 nM olarak hesaplamışlardır. Geliştirdikleri elektrokimyasal sensör ile insan idrarı ve nehir suyundan doksorubisin ve metotreksat tayinini başarılı bir şekilde gerçekleştirmişlerdir.

Chekin ve ark. (2019), doksorubisin'in miktar tayini için altın yüzey üzerine modifiye edilmiş kitosan/azot katkılı indirgenmiş grafen oksit elektrot geliştirmişlerdir. Doksorubisin'in elektrokimyasal oksidasyon sinyalinin konsantrasyon artışı ile birlikte doğrusal olarak arttığını gözlemlemişlerdir. Yöntemin doğrusal çalışma aralığını 0.01 – 15.0 μM olarak bulmuşlardır. Teşhis sınırını ise 10.0

nM olarak hesaplamışlardır. Geliştirdikleri grafen temelli elektrokimyasal sensör ile kan plazmasından doksorubisin'in tayinini başarılı bir şekilde gerçekleştirmişlerdir.

Fouladgar (2018), doksorubisin ve 5-florourasil için hassas bir voltametrik sensör geliştirmişlerdir. Modifiye elektrot olarak, 1-etil-3-metilimidazolyum tetrafloroborat ve bakır oksit ile dekore edilmiş tek duvarlı karbon nanotüp kullanılmışlardır. Geliştirdikleri modifiye elektrot ile doksorubisin ve 5-florourasil'in oksidasyonuna karşı yüksek aktivite gözlemlemişlerdir. Her iki ilaç etken maddesini eş zamanlı tayin edebilme özelliğine sahip olan elektrokimyasal sensörün teşhis sınırlarını sırasıyla 6.0 nM ve 0.4 µM olarak bulmuşlardır. Farmasötik ve serum örneklerinden doksorubisin'in miktar tayini için yüksek hassasiyete sahip elektrokimyasal sensör ortaya koymuşlardır.

1.4.1.4. Spektroflorimetri

Ahmadi ve ark. (2015), manyetik nanokürelerle kaplı polimer içerisine hapsedilmiş doksorubisin'in tayini için spektroflorimetrik yöntem geliştirmişlerdir. Geliştirdikleri yöntemin doksorubisin için doğrusal çalışma aralığını 2.0 – 150.0 ng mL⁻¹, teşhis sınırı ise 1.3 ng mL⁻¹ olarak bulmuşlardır. Önerdikleri yöntemi, doksorubisin içeren insan idrar örneklerine başarılı bir şekilde uygulamışlardır. Elde ettikleri sonuçlar doğrultusunda spektroflorimetrik yöntemin, analitik uygulamalarda kullanabilecek alternatif bir yöntem olduğunu belirtilmiştir.

1.4.1.5. Kapiler Elektroforez

Lu ve ark. (2009), antrasilin antibiyotik olan doksorubisin ve daunorubisin'in kan serumundan analizi için basit ve hızlı mikroçip temelli kapiler elektroforez yöntemi geliştirmişlerdir. Doksorubisin ve daunorubisin'in ayrımını ve hassasiyetini etkileyen tampon pH'sı, tampon konsantrasyonu, organik çözücüler ve ayırım voltajı gibi temel parametrelerin validasyonunu gerçekleştirmişlerdir. Geliştirdikleri kapiler

elektroforez yöntemini valide etmişlerdir. Borik asit tamponu (pH 9.5):asetonitril karışımını (60:40, h/h) ve 2.1 kV olan ayırım voltajını, optimum elektroforetik ayırım şartları olarak belirlemişlerdir. Doksorubisin ve daunorubisin için doğrusal çalışma aralığını $1.0 - 75.0 \mu\text{g mL}^{-1}$, teşhis sınırlarını ise sırasıyla 0.3 ve $0.2 \mu\text{g mL}^{-1}$ olarak tayin etmişlerdir. Geliştirdikleri kapiler elektroforez yöntemini, insan kan serumuna başarılı bir şekilde uygulamışlar ve yüksek geri kazanım değerleri elde etmişlerdir. Geliştirdikleri yöntemin, biyolojik örneklerden doksorubisin ve daunorubisin'in analizi için yüksek potansiyeli olan analitik yöntem olduğunu göstermişlerdir.

Kim ve ark. (2010), doksorubisin ve lipozomal enkapsüle edilmiş doksorubisin'in eş zamanlı tayini için valide edilmiş laser indüklenmiş floresans detektöre sahip kapiler elektroforez yöntemi geliştirmişlerdir. Etken maddelerin ayırımını, silika kapiler kolon ve hareketli faz sistemi olarak fosfat tamponu (pH 7.4) kullanarak gerçekleştirmişlerdir. Plazma içerisinden doksorubisin'in miktar tayini için doğrusal çalışma aralığını $0.1 - 100.0 \mu\text{g mL}^{-1}$, en düşük tayin alt sınırını ise $0.1 \mu\text{g mL}^{-1}$ olarak bulmuşlardır. İnsan plazmasından doksorubisin'in miktar tayini için geliştirdikleri kapiler elektroforez yöntemini başarılı bir şekilde uygulamışlardır.

Guichard ve ark. (2018), farmasötik formülasyonlardan doksorubisin ve topotekanın içinde bulunduğu 16 farklı antineoplastik etken maddenin analizini iki farklı kapiler elektroforez yöntemiyle gerçekleştirmişlerdir. UV dedektöre sahip kapiler elektroforez yönteminde, elektrolit olarak pH 2.5 fosfat tamponu ile asetonitril karışımını (50:50, h/h) ve Ceofix[®] kapileri kullanmışlardır. Hidrodinamik modda ve 30 kV uygulama potansiyeli ile antineoplastik etken maddelerin analizlerini gerçekleştirmişlerdir. Valide ettikleri yöntem ile tüm etken maddelerin ortalama geri kazanım değerlerini % 99.4 – 101.3 aralığında hesaplamışlardır. Geliştirdikleri kapiler elektroforez yöntemini, antineoplastik ajanlar içeren farmasötik formülasyonlara başarılı şekilde uygulamışlar ve rutin kontrollerde kullanılabilir olduğunu ispatlamışlardır.

1.4.2. Topotekan

1.4.2.1. Kromatografik Yöntemler

Hsu (1996), topotekan'ın miktar tayini için hassas ve seçici floresans detektöre sahip ters faz YPSK yöntem geliştirmiştir. Topotekan'ın kromatografik ayrımını Zorbax® Stablebond C₈ kolon kullanarak gerçekleştirmiştir. Topotekan analizindeki optimal uyarma ve emisyon dalga boylarını 225 ve 520 nm olarak belirlemiştir. Topotekan için doğrusal çalışma aralığını 0.2 – 20.0 ng mL⁻¹, tayin alt sınırını ise 0.2 ng mL⁻¹ olarak tayin etmiştir. Yüksek hassasiyet, kesinlik ve doğruluğa sahip YPSK yönteminin, fotoliz, biyobozunma ve deaktivasyon uygulama çalışmalarına destek sağlayacağını belirtmiştir.

Vries ve ark. (2007), kan plazmalarından ve fare doku örneklerinden toplam topotekan miktarının tayini için seçici, hassas ve valide edilmiş ters faz YPSK yöntemi geliştirmişlerdir. İzokratik olarak ayırım sağladıkları yöntemde, topotekan'ın kromatografik analizini Zorbax SB-C₁₈ kolon kullanarak florimetrik dedektör yardımıyla gerçekleştirmişlerdir. Kromatografik analiz sonucunda topotekan için, iki farklı konsantrasyona aralığında (0.05 – 5.0 ng mL⁻¹ ve 0.025-50.0 ng mL⁻¹) doğrusallık gözlemlemişlerdir. Elde ettikleri geri kazanım sonuçlarına göre, yöntemin iyi bir doğruluk ve kesinliğe sahip olduğunu gözlemlemişlerdir. Geliştirdikleri YPSK yönteminin, topotekan'ın hem biyolojik örneklerden hem de fare dokulardan miktar tayini ve farmakokinetik çalışmalar için uygun analitik yöntem olduğunu belirtmişlerdir.

Ye ve ark. (2013), köpek kan plazmasından topotekan'ın miktar tayinine yönelik hassas ve valide edilmiş ardışık kütle spektrometrelili UYPSK yöntemi geliştirmişlerdir. Plazma örneklerini Ostro® plakalar ile etkileştirerek fosfolipidleri ve proteinleri çöktürmüşlerdir. İç standart olarak kamptotesin kullanmışlardır. Topotekan'ın iç standart varlığındaki kromatografik ayrımını, UYPSK C₁₈ kolon ve %0.1 formik asit ve metanol içeren hareketli faz kullanarak 0.25 mL dk⁻¹ akış hızında

gerçekleştirmişlerdir. Topotekan analizinde pozitif iyon elektrosprey iyonizasyonunu ve çoklu reaksiyon görüntüleme modunu kullanmışlardır. Geliştirdikleri UYPSK yönteminde topotekan için doğrusal çalışma aralığını $1.0 - 400.0 \text{ ng mL}^{-1}$, tayin alt sınırını 1.0 ng mL^{-1} olarak tayin etmişlerdir.

Jain ve ark. (2014), topotekan ve paklitaksel'in aynı anda analizi için basit, hızlı, doğru ve kesin bir YPSK yöntemi geliştirmişlerdir. Topotekan ve paklitaksel'in kromatografik analizini, Phenomenex Luna C₁₈ kolon ve asetonitril/su (70:30, h/h) hareketli faz sistemi kullanarak gerçekleştirmişlerdir. Yöntemdeki akış hızını, 1.2 mL dk^{-1} olarak belirlemişlerdir. YPSK yöntemiyle gerçekleştirdikleri topotekan ve paklitaksel'in analizinde, doğrusal çalışma aralığını $0.025 - 2.0 \text{ µg mL}^{-1}$, teşhis sınırlarını 0.023 ve 0.05 µg mL^{-1} olarak tayin etmişlerdir. Geliştirdikleri YPSK yönteminin, sıçan kan serumundan ve ticari numunelerden topotekan ve paklitaksel'in aynı anda analizi için uygun bir analitik yöntem olduğunu ortaya koymuşlardır.

1.4.2.2. Elektrokimyasal Yöntemler

Cheng ve ark. (2011), topotekan'ın elektrokimyasal olarak miktar tayinine yönelik asetilen siyahı nanopartikülleri ile modifiye edilmiş CKE elektrot geliştirmişlerdir. Hazırladıkları elektrokimyasal sensör ile topotekan'ın tersinmez oksidasyon sinyalini incelenmişlerdir. Topotekan'ın voltametrik sinyaline etki eden pH, biriktirme potansiyeli, biriktirme zamanı ve asetilen siyahı nanopartikülün miktarı gibi çeşitli validasyon parametrelerin etkisini inceleyerek optimize etmişlerdir. Modifiye elektrodun doğrusal çalışma aralığını $2.0 - 400.0 \text{ µg L}^{-1}$ ve teşhis sınırını 1.45 µg L^{-1} olarak tayin etmişlerdir. Geliştirdikleri elektrokimyasal sensör ile topotekan'ın kan serumundan analizini başarılı şekilde gerçekleştirmişlerdir.

Saxena ve ark. (2014), topotekan'ın elektrokimyasal analizi için titanyum oksit (TiO₂), grafen ve kitosan modifiye edilmiş CKE geliştirmişlerdir. Hazırladıkları elektrokimyasal sensörün topotekan'a karşı yüksek bir elektrokatalitik aktiviteye sahip

olduğunu gözlemlemişlerdir. Optimize ettikleri elektrokimyasal şartlarda elde edilen kare dalga voltametri sonuçlarına göre, topotekan için doğrusal çalışma aralığını 100.0 – 1200.0 ng mL⁻¹, teşhis sınırını 122.07 ng mL⁻¹ olarak tayin etmişlerdir. Geliştirdikleri elektrokimyasal sensörü, topotekan içeren farmasötik preparatlara başarılı şekilde uygulamışlardır.

Beitollahi ve ark. (2017), topotekan'ın miktar tayini için çift sarmal DNA modifiye edilmiş grafen pasta elektrot geliştirmişler ve topotekan'ın çift sarmal DNA ile etkileşimini incelemişlerdir. Geliştirdikleri DNA biyosensör ile diferansiyel puls voltametrik yöntem kullanarak topotekan'ın oksidasyon reaksiyonunu incelemişlerdir. Yöntemin doğrusal çalışma aralığını 0.7 – 90.0 μM, teşhis sınırını ise 0.37 μM olarak tayin etmişlerdir. Hızlı, ucuz ve kolay kullanıma sahip olan DNA biyosensörün, kan serumu ve idrar örneklerinden topotekan'ın miktar tayini için alternatif analitik yöntem olduğunu ispatlamışlardır.

Alavi-Tabari ve ark. (2018), epirubisin ve topotekan'ın miktar tayini için 1-butilpiridinyum hekzaflorofosfat ve bakır oksit (CuO) nanopartikül modifiye edilmiş karbon pasta elektrot geliştirmişlerdir. Hazırladıkları elektrokimyasal sensörün, epirubisin ve topotekan'ın oksidasyonuna karşı yüksek bir elektrokimyasal aktiviteye sahip olduğunu gözlemlemişlerdir. Epirubisin ve topotekan için doğrusal çalışma aralığlarını 0.03 – 800.0 μM ve 0.7 – 800.0 μM, teşhis sınırlarını ise 0.008 μM ve 0.3 μM olarak tayin etmişlerdir. Geliştirdikleri elektrokimyasal sensörü kullanarak, farmasötik preparatlardan epirubisin ve topotekan'ın tayinini başarılı şekilde gerçekleştirmişlerdir.

Mohammadian ve ark. (2018), doksorubisin ve topotekan'ın miktar tayini için azot katkılı indirgenmiş grafen oksit ve 1-metil-3-oktilimidazolyum klorür modifiye edilmiş karbon pasta elektrot geliştirmişlerdir. Hazırladıkları elektrokimyasal sensörün, doksorubisin ve topotekan'ın tayininde yüksek elektrokatalitik aktivite gösterdiğini gözlemlemişlerdir. Doksorubisin ve topotekan için teşhis sınırlarını 3.1 nM ve 0.27 μM olarak tayin etmişlerdir. Gerçek rnek uygulamalarından elde ettikleri

sonuçlar, geliştirdikleri elektrokimyasal sensörün doksorubisin ve topotekan'ın miktar tayini için alternatif analitik yöntem olduğunu ortaya koymuşlardır.

Moghaddam ve ark. (2019), topotekan'ın miktar tayini ve topotekan-DNA etkileşiminin incelenmesi için çift sarmal DNA ve iyonik sıvı içerisinde hazırlanmış grafen kuantum dotlarla modifiye edilmiş karbon pasta elektrotlar geliştirmişlerdir. Hazırladıkları elektrokimyasal sensörün, literatürdeki geleneksel DNA sensörleri ile kıyasladıklarında iyi bir hassasiyet, seçicilik, tekrarlanabilirlik ve stabiliteye sahip olduğunu gözlemlemişlerdir. Geliştirdikleri DNA biyosensörün doğrusal çalışma aralığını 0.35 – 100.0 μM , teşhis sınırını 0.1 μM olarak tayin etmişlerdir. DNA biyosensörün topotekan'ın idrar ve serum örneklerinden doğrudan ve etkili bir biçimde tayini için alternatif analitik yöntem olduğunu göstermişlerdir.

1.4.2.3. Spektroflorimetri

Burke ve ark. (1996), insan kan ve kan plazmasından topotekan'ın miktar tayini için spektroflorimetrik yöntem geliştirmişlerdir. Yöntemdeki emisyon dalga boylarını 730 ve 820 nm olarak belirlemişlerdir. Kan ve plazma içerisinden topotekan'ın analizini gerçekleştirmişler ve teşhis sınırlarını 0.05 μM ve 1.0 μM olarak tayin etmişlerdir. Geliştirdikleri spektroflorimetrik yöntemin kamptotesin grubu etken maddelerin miktar tayini için uygun bir analitik yöntem olduğunu belirtmişlerdir.

Tez çalışmamızın amacı, antrasiklin antibiyotik ve topoizomeras inhibitör grubunda yer alan doksorubisin ve topotekan'ın biyolojik sıvılardan analizleri için hassas, seçici, ucuz, hızlı ve pratik elektrokimyasal sensörlerin tasarımınn gerçekleştirilmesidir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Nanosensörler

Kelime anlamı olarak algılayıcı anlamına gelen sensörler, fiziksel ve kimyasal etkileri (termal, optik, manyetik, kimyasal veya biyokimyasal etkiler vb.) ölçülebilir ve kaydedilebilir bir elektrik sinyaline dönüştüren aygıtlar olarak tanımlanmaktadır. Sensörler temel olarak 3 farklı başlık altında incelenmektedir:

- (1) kütle, ısı ve basınç gibi fiziksel parametrelerin algılanması için geliştirilen fiziksel,
- (2) kimyasal veya fiziksel bir sinyalin ölçümüne dayanarak kimyasal maddelerin analizi için geliştirilen kimyasal,
- (3) biyolojik bir algılayıcı ajan kullanılarak kimyasal maddelerin analizi için geliştirilen biyolojik

sensörler'dir.

Günümüzde yaygın olarak kullanılan analitik temelli sensörler, elektrokimyasal sensörler ve biyosensörler'dir. Sensörler temel olarak, bir analite (kimyasal veya biyolojik moleküllere) karşı seçici olarak cevap veren ve konsantrasyona bağımlı olarak ölçülebilir elektrik sinyalleri oluşturan aygıtlardır.

Sensörler, çeşitli boyutlarda ve şekillerde tasarlanabilmektedir. Gelişen teknoloji ile birlikte "nano" boyutta materyallerin hazırlanması ve analizi mümkün hale gelmiştir. Nano ifadesi metrenin milyarda bir (1×10^{-9}) kısmına karşılık gelmektedir. Sensörü oluşturan materyalin en az bir boyutunun 100 nm'den küçük olması durumundaki ifade ise "Nanosensör" olarak tanımlanmaktadır. Nanosensör ifadesi ile birlikte ölçüm cihazlarının boyutları önemli ölçüde küçültülmekte olup, yerinde analize uygun, kolay kullanıma sahip ve taşınabilir sistemler geliştirilmektedir. Sensör materyalinin nano boyuttaki fiziksel, kimyasal veya biyolojik aktivitesi farklılık göstermektedir. Nano boyuttaki materyalin aktivite farklılığı, analiz hassasiyetini

etkilemekte olup ve 10^4 kata kadar daha fazla hassasiyet sağlamaktadır. Nanosensörler, elektrokimyasal teknik ile birleştirildiğinde elektrokimyasal nanosensör ismini almaktadır.

Günümüze kadar yapılan çalışmalar, nanosensörlerin etkin ve verimli şekilde kullanılmasına büyük katkılar sağlamıştır. Elektrokimyasal nanosensörler, birçok uygulama alanında sıklıkla tercih edilen alternatif analitik yöntemlerinden biridir. Elektrokimyasal nanosensörlerin yoğun şekilde tercih edilmesinin sebebi, materyal çeşitliliğinin zengin olmasından kaynaklanmaktadır. Elektrokimyasal sensörün hazırlanmasında,

- Karbon materyaller
- Nanopartiküller
- İletken polimerler
- Metal oksitler
- Kompozitler

gibi çeşitli nanomateryaller kullanılmaktadır.

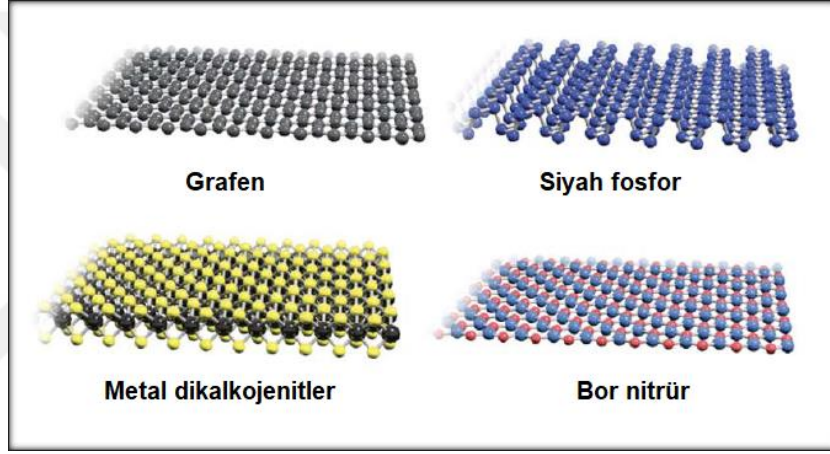
Yukarıda belirtilen nanomateryallerin yüksek elektrokatalitik aktivitesi, geniş yüzey alanı, yüksek iletkenliği ve kimyasal açıdan kararlılığı gibi temel özellikler nanomateryallerin, elektrokimyasal sensör olarak kullanımını artırmaktadır. Ayrıca, analitik amaçlı geliştirilen nanosensör'ün,

- Düşük maliyet
- Kolay hazırlanabilirlik
- Yüksek hassasiyet
- Analite karşı seçicilik
- Kısa tayin süresi
- Uzun kararlılık ömrü

gibi özelliklere sahip olması gerekmektedir.

2.2. İki Boyutlu Nanomateryaller

İki boyutlu (2B) nanomateryaller, atomların belirli kristal örgü yapısında dizilmesiyle oluşan, bir veya birkaç nm kalınlığındaki tabakalara sahip materyaller olarak adlandırılmaktadır. 2B nanomateryaller, grafen'in keşfiyle birlikte popüler materyaller haline gelmişlerdir. 2B nanomateryallerin eşsiz fiziksel, kimyasal, optik ve elektronik özellikleri nedeniyle birçok uygulama alanında geniş bir kullanım alanına sahiptirler (Wang ve ark., 2014). 2B nanomateryaller grubunun başlıca üyeleri; grafen, metal dikalkojenitler, bor nitrür ve siyah fosfor'dur (Şekil 2.1).



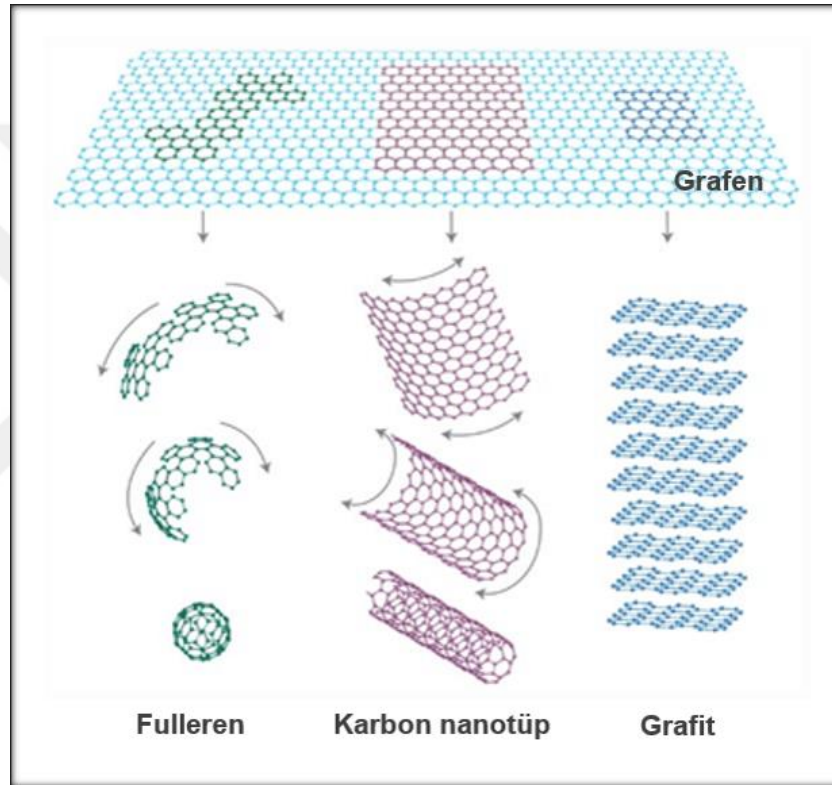
Şekil 2.1. 2B nanomateryaller grubunun üyeleri (Liu ve ark., 2016)

2.2.1. Grafen

Grafen, sp^2 hibritleşmesi yapan karbon atomlarının hekzagonal biçimde oluşturduğu kristal yapıya sahip iki boyutlu bir materyaldir (Geim ve Novoselov, 2007). Fulleren, karbon nanotüp ve grafit gibi karbon allotroplarının temel yapısını oluşturduğu grafen, diğer karbon formlarına göre en geç keşfedilen karbon formudur (Şekil 2.2). Ancak, 2004 yılında Manchester Üniversitesinde çalışan A. Geim ve K. Novoselov tarafından grafen'in izolasyonu ve elektronik özellikleri açıklanmıştır. Grafen ile diğer karbon allotropları arasındaki ilişki aşağıda özetlenmiştir;

- Grafen kendi içerisinde küp şeklinde katlandığında sıfır boyutlu karbon yapısı olan fulleren,
- Grafen yapısı kendi eksenini etrafında sarıldığında bir boyutlu yapı olan karbon nanotüp,
- Grafen tabakalarının üst üste dizilmesiyle oluşan yapı ise üç boyutlu grafit yapısı

elde edilmektedir.

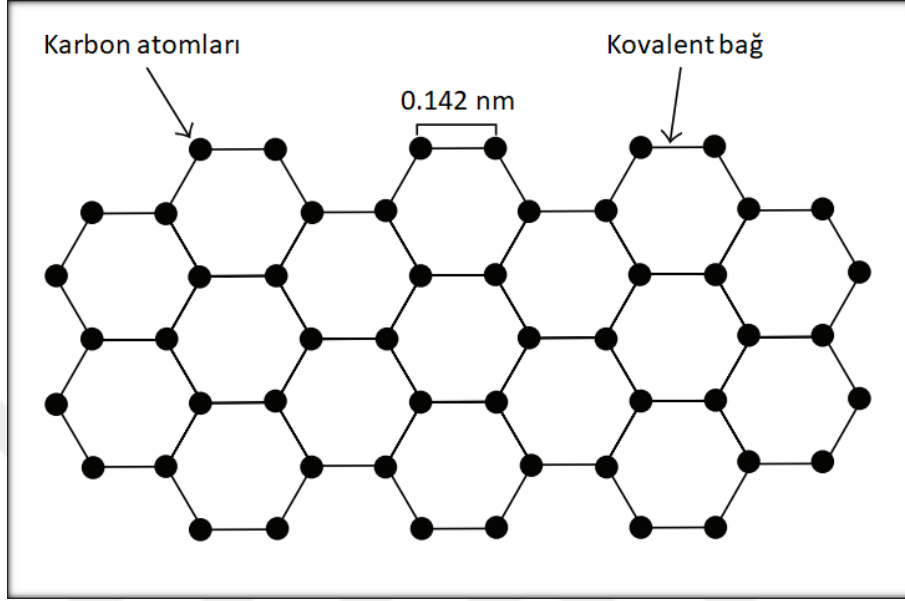


Şekil 2.2. Karbon yapısının allotropları (Geim ve Novoselov, 2007)

2.2.1.1. Grafenin Yapısı ve Özellikleri

Grafen yapısındaki karbon atomları, komşu karbon atomlarına güçlü sigma (σ) bağları ile 120° açı yapacak şekilde bağlanarak sp^2 hibritleşmesi yaparken, boşta kalan p_z orbitali ile de grafen tabakaları arasında pi (π) bağı oluştururlar (Şekil 2.3). Yapıdaki elektronlar, konjuge olmuş sp^2 karbon halkalarında kolaylıkla delokalize olabilmektedir. Gözlenen bu durum, grafen'e yüksek elektriksel iletkenlik ($\sim 10^7$ S/m)

ve elektron taşıma kapasitesi ($200.000 \text{ cm}^2 \text{ V}^{-1} \text{ s}^{-1}$) kazandırmıştır (Bolotin ve ark., 2008; Park ve Ruoff, 2009). 3.4 Å atomik tabaka kalınlığına sahip grafen'in spesifik teorik yüzey alanı ise $2630 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ 'dir (Stoller ve ark., 2008).



Şekil 2.3. Grafen tabakasının yapısı (Roberts ve ark., 2010)

Grafen yapısındaki karbon atomları arasındaki bağ uzaklığı 1.42 Å 'dur. Yapıdaki karbon atomları arasında güçlü bir kovalent bağ, tabakalar arasında ise zayıf Van der Waals kuvveti mevcuttur. Güçlü karbon bağları sebebiyle grafen, çelikten 100 kat daha dayanıklı bir materyal olarak bilinmektedir (Zhu ve ark., 2010). Termal ve mekanik dayanımı yüksek olan grafen'deki tabakalar arasındaki zayıf bağdan dolayı, doğada serbest olarak bulunan grafitten hazırlanmaktadır. (Balandin ve ark., 2008) Tüm bu özellikleri sebebiyle grafen,

- Sensör (Shao ve ark., 2010)
- Süperkapasitör (Zhu ve ark., 2011)
- Transistör (Ohno ve ark., 2009)
- Yakıt ve güneş pilleri (Antolini, 2012; Yin ve ark., 2014)
- Enerji depolama (Chen ve ark., 2018)
- Kompozit materyal (Ramanathan ve ark., 2008)

alanlarında yaygın olarak kullanılmaktadır.

2.2.1.2. Grafen Sentez Yöntemleri

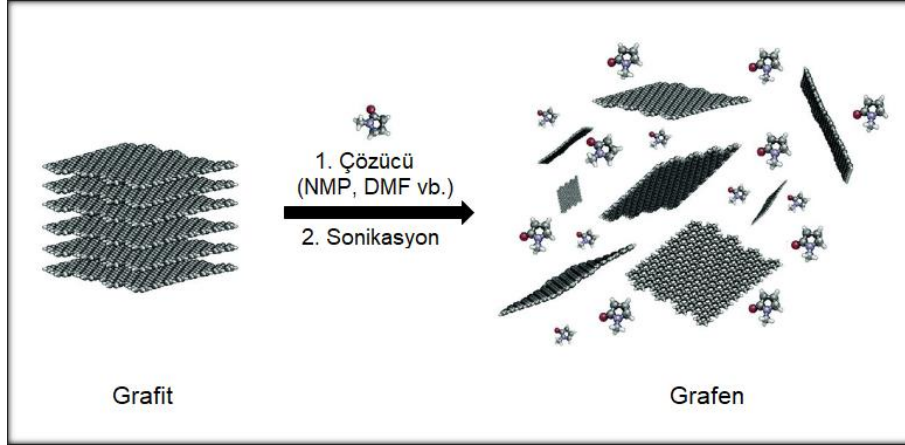
Grafen sentezinde aşağıdan yukarı ve yukarıdan aşağı olmak üzere iki temel yöntem bulunmaktadır. Çizelge 2.1’de grafen sentezinde kullanılan yöntemler belirtilmiştir.

Çizelge 2.1. Grafen sentez yöntemleri

Aşağıdan Yukarı	Yukarıdan aşağı
Epitaksel büyütme	Mekanik eksfoliasyon
Kimyasal buhar çöktürme	Kimyasal eksfoliasyon
Piroliz	Karbon nanotüp açılması
	Kimyasal sentez

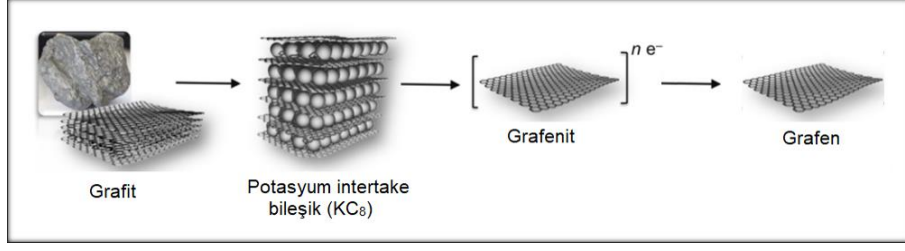
2.2.1.2.1. Kimyasal Eksfoliasyon

Grafenin hazırlanmasında tercih edilen yöntemlerden biri olan kimyasal eksfoliasyon yönteminde, uygun bir çözücü ortamında grafit’in tabakalarına ayrıştırılması ve metallerin grafit tabakalarına interkalasyonu sonucu grafen eldesi temel alınmaktadır (Şekil 2.4 ve 2.5). Tetrahidrofuran (THF), dimetilformamid (DMF) ve N-metil-2-pirolidon (NMP) gibi çeşitli organik çözücüler kullanılarak grafit, sonikasyon ile birlikte tabakalarına ayrıştırılmaktadır (Amiri ve ark., 2018). Kimyasal eksfoliasyon yönteminde, genellikle birkaç tabakaya sahip grafen tabakaları izole edilmektedir.



Şekil 2.4. Grafitin çözücü varlığında eksfoliasyonu yöntemiyle grafen eldesi (Papageorgiou ve ark., 2015)

Metal interkalasyon yönteminin temeli, grafit tabakalarının metal atomları varlığında indirgenerek grafen tabakalarının elde edilmesine dayanmaktadır (Şekil 2.5). Metal atomları grafit tabakalarının arasına girerek grafit tabakalarını birbirinden uzaklaştırmakta ve tabakalar arası van der Waals etkileşimini zayıflatmaktadır. Sonikasyon ile birlikte grafen'in eksfoliasyonu kolay bir şekilde gerçekleşmektedir. Grafen'in metal interkalasyonu ile hazırlanmasında grafit, genellikle potasyum (K) metali ile 180-200 °C sıcaklıkta vakum altında tepkimeye sokularak, metallerin grafit tabakasının aralarına interkale olması sağlanmaktadır. Tepkime sonucunda grafit interkale olmuş bileşik (KC_8) elde edilmektedir (Pénicaud ve Drummond, 2013). KC_8 , uygun bir çözücü ortamında dispers edilerek tabakalarına ayrıştırılmaktadır. Ortamdaki K metalleri, sahip olduğu elektronları grafen tabakalarına aktarması sonucu negatif yüklü grafen (grafenit) tabakaları elde edilmektedir (Abellán ve ark., 2017; Hou ve ark., 2019). Grafenit tabakaları, söndürücü ajanlar varlığında ultrasonikasyon uygulanarak grafen tabakalarına dönüştürülmektedir.

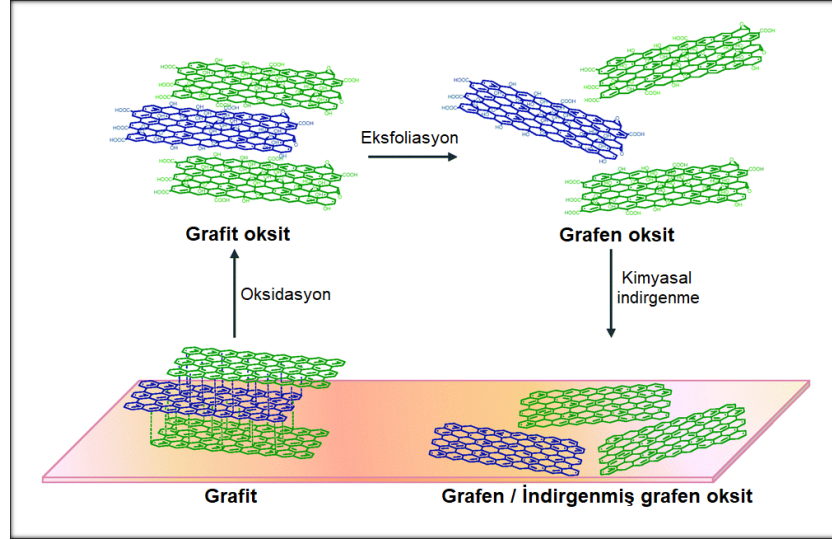


Şekil 2.5. Grafitin metal varlığında eksfoliasyonu yöntemiyle grafen eldesi (Abellán ve ark., 2017)

Metal interkalasyon yöntemi ile grafen sentezinin temel avantajı, bir veya birkaç tabakaya sahip, fonksiyonel grup içermeyen grafen yüzeylerin hazırlanmasıdır. Özellikle elektronik amaçlı uygulamalarda metal interkalasyon temelli eksfoliasyon yöntemi, kimyasal sentez yöntemine göre üstünlük sağlamaktadır. Kimyasal sentez yöntemi ile hazırlanan grafen tabakaları, oksijen içeren fonksiyonel gruplar içermekte ve düşük iletkenlik değerine sahiptir.

2.2.1.2.2. Kimyasal Sentez

Kimyasal sentez, grafen hazırlanmasında günümüze kadar yapılan çalışmalarda tercih edilen yöntemdir. Yüksek bir verimliliğe sahip yöntemde grafit, asidik ortamda güçlü oksitleyici ajanlar varlığında yükseltgenmekte ve sonikasyon ile birlikte eksfoliasyonu gerçekleştirilmektedir. Elde edilen grafit oksit veya grafen oksit'in kimyasal, termal veya elektrokimyasal olarak indirgenmesiyle grafen elde edilmektedir (Park ve Ruoff, 2009; Singh ve ark., 2011). Grafit'ten grafen eldesini gösteren şematik diyagram Şekil 2.6'da gösterilmiştir. Grafit'in oksidasyonu ile birlikte grafen tabakalarına çeşitli oksijen içeren fonksiyonel gruplar bağlanmaktadır. Yüzeydeki fonksiyonel gruplar, grafit tabakaları arasındaki van der Waals kuvvetlerini zayıflatmakla birlikte tabakalar arasındaki mesafeyi artırmaktadır. Zayıf bağlar nedeniyle grafen oksit tabakaları, eksfoliasyon ile birlikte birbirinden kolay bir şekilde ayrılır.



Şekil 2.6. Grafit'ten kimyasal sentez yöntemiyle grafen eldesi (Chua ve Pumera, 2014)

Grafen oksit (GO)'in hazırlanmasında günümüze kadar yapılan çalışmalarda çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. 1958 yılında Hummers ve Offeman tarafından geliştirilen oksidasyon yöntemi, günümüzde kullanılan en yaygın grafen oksit hazırlama yöntemidir. Güvenilir ve hızlı olan bu yöntemde grafit, derişik H_2SO_4 içerisinde sodyum nitrat ($NaNO_3$) ve potastum permanganat ($KMnO_4$) ile muamele edilerek oksidasyonu gerçekleştirilmiştir (Hummers ve Offeman, 1958). Geliştirilen yöntemin diğer yöntemlere göre temel avantajı, reaksiyon süresinin kısa ve patlama riskinin düşük olması olarak belirtilmiştir. Marcano ve ark. (2010), geliştirilmiş Hummers adını verdikleri yöntem ile yüksek verimde grafen oksit sentezini gerçekleştirmişlerdir. Geliştirilmiş Hummers yönteminde, klasik Hummers metodunda kullanılan $NaNO_3$ yerine H_3PO_4 'i kullanmışlar ve grafit'in oksidasyonunu H_3PO_4/H_2SO_4 karışımı içerisinde $KMnO_4$ kullanarak gerçekleştirmişlerdir.

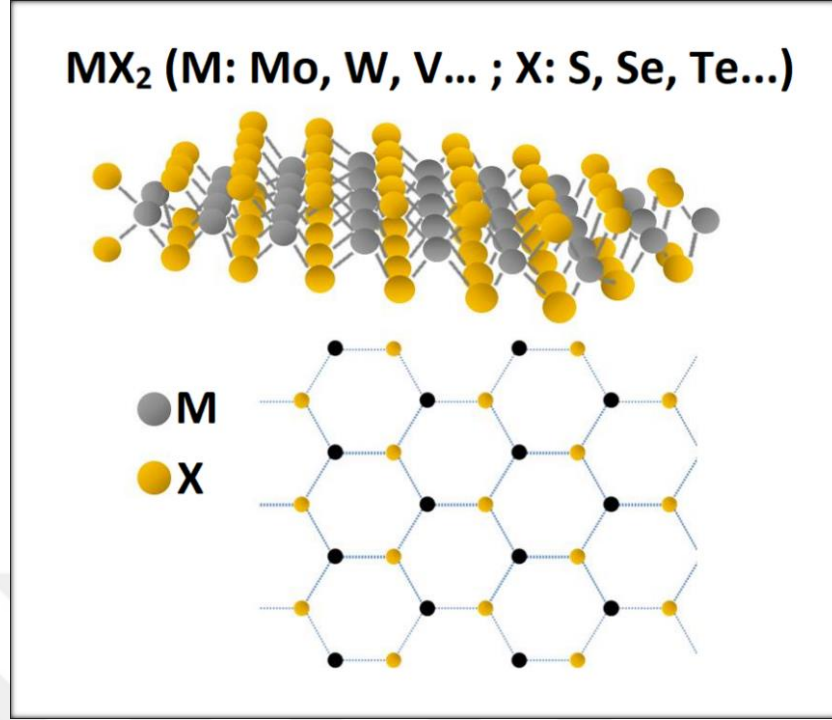
GO, grafen tabakalarının oksijenle zengin çeşitli fonksiyonel grupların bağlı olduğu karbon yapısıdır. Bu fonksiyonel gruplar, epoksi (O-C-O), hidroksil (-OH), karbonil (-C=O) ve karboksil (-COOH) gruplarıdır. Yüzeydeki fonksiyonel gruplardan dolayı hidrofilik bir yüzeye sahip olan GO'nun iletkenliğinin düşük hatta yalıtkan bir materyal olduğu bilinmektedir (Pei ve Cheng, 2012). Bu sebeple, GO'nun elektronik özelliklerinin artırılması için GO'nun yüzeyindeki fonksiyonel grupların yok edilerek

grafene indirgenmesi gerekmektedir. Kaynaklarda, GO'nun grafen'e indirgenmesi için kimyasal, termal ve elektrokimyasal indirgenme olmak üzere 3 temel yöntem bulunmaktadır (Pei ve Cheng, 2012). Bahsi geçen yöntemler içerisinde kimyasal indirgeme yöntemi, maliyet, kolaylık, geniş ölçekte üretim ve çeşitlilik gibi avantajları sebebiyle çok tercih edilen indirgenme yöntemi olarak bilinmektedir.

GO'nun indirgenerek grafen eldesinde, günümüze kadar yapılan çalışmalarda sodyum borhidrür (Si ve Samulski, 2008), hidrazin (Park ve ark., 2011), hidroiyodik asit (Pei ve ark., 2010), askorbik asit (Dai ve ark., 2011), L-glutasyon (Pham ve ark., 2011), aminoasit (Gao ve ark., 2010) ve sülfürik asit (Kim ve ark., 2012) gibi birçok indirgeyici ajan kullanılmıştır. İndirgenme basamağı sonucunda, GO'nun yapısındaki artan C/O oranı ile birlikte iletkenlik de artmaktadır. Elde edilen grafenlerin iletkenlikleri uygulanan yöntemin elektrokimyasal açıdan kalitesini göstermektedir.

2.3. Geçiş Metali Dikalkojenitler

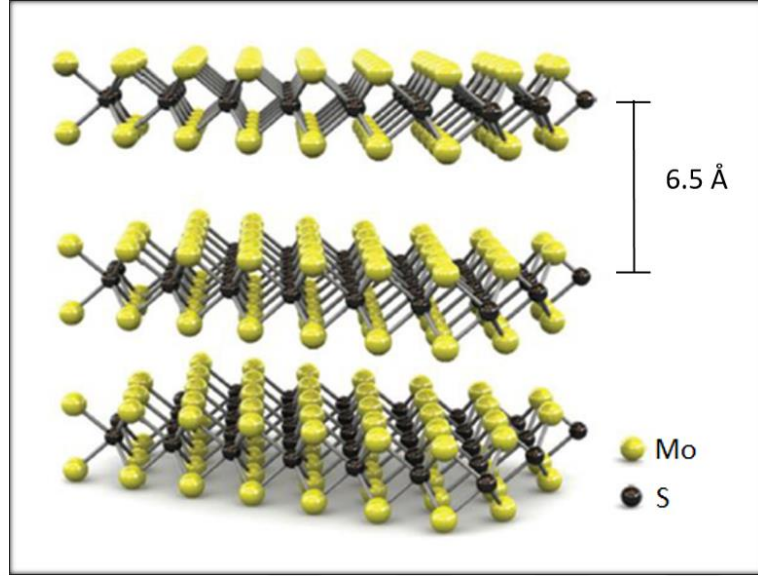
Geçiş metali dikalkojenit (GMD)'ler, 6-7 Å kalınlığa sahip geçiş metal (M) atomunun iki kalkojen (X) atomu ile hekzagonal yapıda sandviç halde bulunduğu tabakalı yapılardır. Şekil 2.7'de görüldüğü üzere, genellikle +4 oksidasyon basamağındaki Molibden (Mo), Titanyum (Ti), Tungsten (W), Vanadyum (V) gibi metaller, Sülfür (S), Selenyum (Se) ve Tellüryum (Te) gibi kalkojenit atomlarına kovalent olarak bağlanarak GMD'leri oluşturmaktadır. GMD'lerin eşsiz elektronik, optik, termal ve mekanik özellikleri, grafen'in keşfiyle birlikte gruptaki materyallere çok geniş bir uygulama alanı sağlamıştır (Manzeli ve ark., 2017).



Şekil 2.7. Geçiş metali dikalkojenitler'in kristal yapısı (Conley ve ark., 2013)

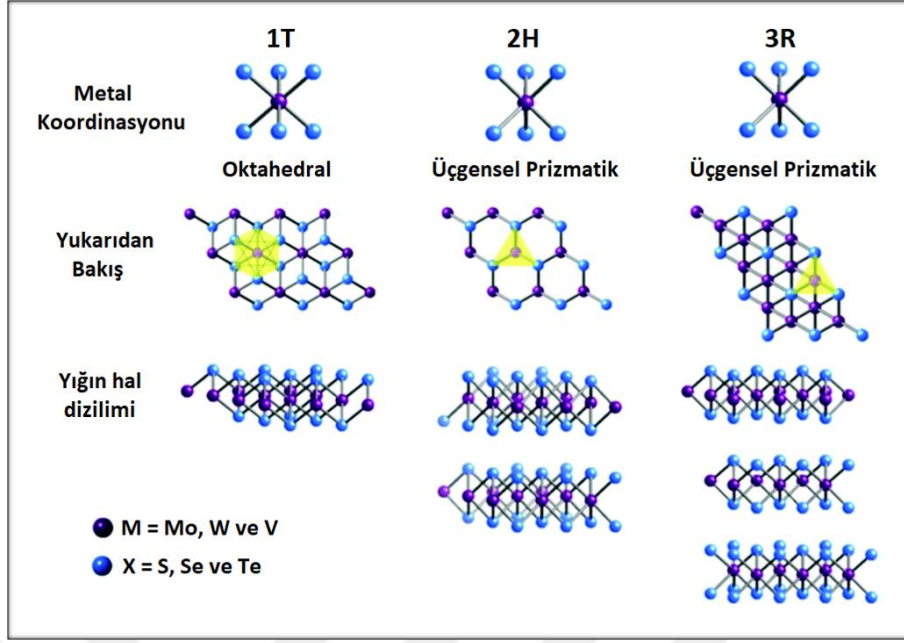
2.4. Molibden Disülfür

Molibden disülfür (MoS_2), grafen'in analog yapılarından GMD grubunda yer alan iki boyutlu materyaldir. MoS_2 , bir adet Mo ve iki adet sülfür atomunun kovalent bağ yaparak oluşturduğu hekzagonal şeklindeki atomların tabakalı biçimde üst üste gelmesiyle oluşmuş iki boyutlu materyaldir (Şekil 2.8) (Eda ve ark. 2011; Radisavljevic ve ark., 2011). MoS_2 'ün tek tabaka kalınlığı 6.5 Å'dur. Yapıdaki Mo-S bağının düzlem içindeki uzunluğu 2.42 Å, düzlem dışındaki kalınlığı ise 3.18 Å olarak ölçülmüştür.



Şekil 2.8. MoS₂'nin kristal yapısı (Mo: Sarı top, S: Siyah top) (Radisavljevic ve ark., 2011)

MoS₂'ün yaygın olarak bilinen 3 farklı poli-kristal yapısı bulunmaktadır. Bunlar; 1T, 2H ve 3R-MoS₂'dir (Şekil 2.9). Kristal yapılarındaki farklılığın sebebi, metal atomunun kalkojen atomlarıyla koordinasyon pozisyonlarının kristal örgü yapısındaki farklılığından kaynaklanmaktadır (Voiry ve ark., 2015). 2H fazına sahip MoS₂, kararlı faz olup hekzagonal yapıdadır. 2H fazında, her bir Mo atomu 6 adet S atomuyla trigonal prizma geometriye uygun olarak koordine olmaktadır. Diğer kristal yapısı olan 1T fazı, yarı-kararlı olup oktahedral simetrik yapıya sahiptir. Kristal örgü yapısında, Mo atomu hekzagonal paket yapısındaki S atomlarıyla birlikte koordine olmuş ve Mo atomu, S atomlarının oluşturduğu, alt ve üst düzlemler arasında merkezde olacak şekilde yerleşmiştir. 3R fazına sahip MoS₂, rombohedral simetrik yapıya sahip olup Mo atomunun S atomlarıyla koordinasyonu 2H fazına benzer şekilde trigonal prizmatik koordinasyonuna uyarak gerçekleşmektedir. Kararsız bir yapıya sahip olan 3R MoS₂, ortam koşullarına bağlı olarak 2H fazına dönüşmektedir (Toh ve ark., 2017).



Şekil 2.9. MoS₂'nin 1T, 2H ve 3R poli-kristal yapıları (Toh ve ark., 2017)

2.4.1. MoS₂'nin Yapısal ve Elektronik Özellikleri

Doğada kararlı olarak 2H fazında bulunan MoS₂, n-tipi yarı iletken olup yığın halde indirekt bant boşluğu 1.2 eV'dir. MoS₂, birkaç tabaka şeklinde izole edildiğinde indirekt yarı iletken bant boşluğu, direkt yarı iletken bant boşluğuna dönüşmekte ve bant boşluk değeri 1.8 eV olmaktadır. MoS₂ kalınlığının değişmesi valens ve iletkenlik bant pozisyonlarının değişmesine neden olup bant boşluklarını da doğrudan etkilemektedir (Mak ve ark., 2010). Teorik olarak 630 m² g⁻¹ yüzey alanına sahip MoS₂, kimyasal ve termal olarak kararlıdır. Yığın haldeki MoS₂ için elektron aktarım hızı, 200-500 cm² V⁻¹ s⁻¹ aralığında olduğu belirtilmektedir.

Geliştirilebilir iletkenliğe sahip MoS₂, kristal yapısındaki 2H'den 1T'ye dönüşmesi ile birlikte iletkenlikte 10⁷ kat kadar artış meydana gelmektedir (Acerce ve ark., 2015). Metalik faz olarak adlandırılan 1T fazına sahip MoS₂ (1T-MoS₂), 2H fazındaki MoS₂'e (2H-MoS₂) göre daha yüksek iletkenlik, elektron aktarım kabiliyeti ve geniş yüzey alanına sahip olup sıklıkla tercih edilen iki boyutlu materyallerin başında gelmektedir. MoS₂'ün uygulama alanlarının başında süper-kapasitör ve

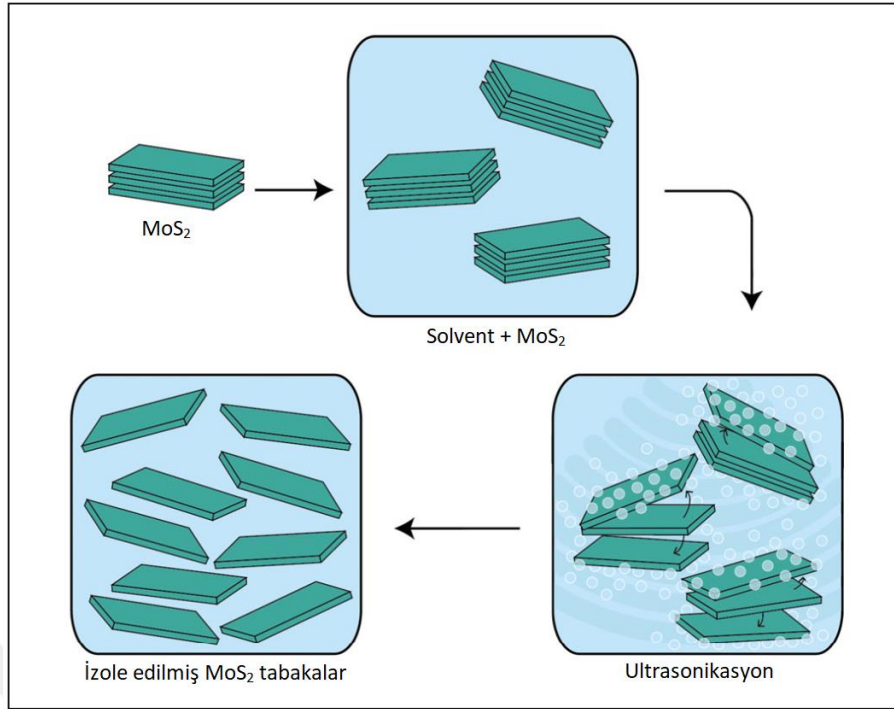
mikro-transistör yapımı, enerji depolama, elektrokimyasal ve yüzeyde zenginleştirilmiş Raman spektroskopisi temelli sensörlerin hazırlanması, hidrojen çıkış reaksiyonunda (HER) elektrokatalizör olarak kullanılması gibi konular gelmektedir (Anbazhagan ve ark., 2018; Yin ve ark., 2017).

2.4.2. Molibden Disülfür'ün Sentez Yöntemleri

MoS₂'ün sentezinde kullanılan yöntemler, aşağıdan-yukarı ve yukarıdan aşağı olarak iki başlık altında toplanmıştır. Aşağıdan-yukarı yöntemde, yaş kimya sentezi (hidrotermal ve solvotermal) ve kimyasal buhar çöktürme gibi iki etkin yöntem kullanılmakta, yukarıdan aşağı yöntemde ise mekaniksel ve kimyasal eksfoliasyon (ayırıştırma) yöntemleri kullanılmaktadır (He ve ark., 2016).

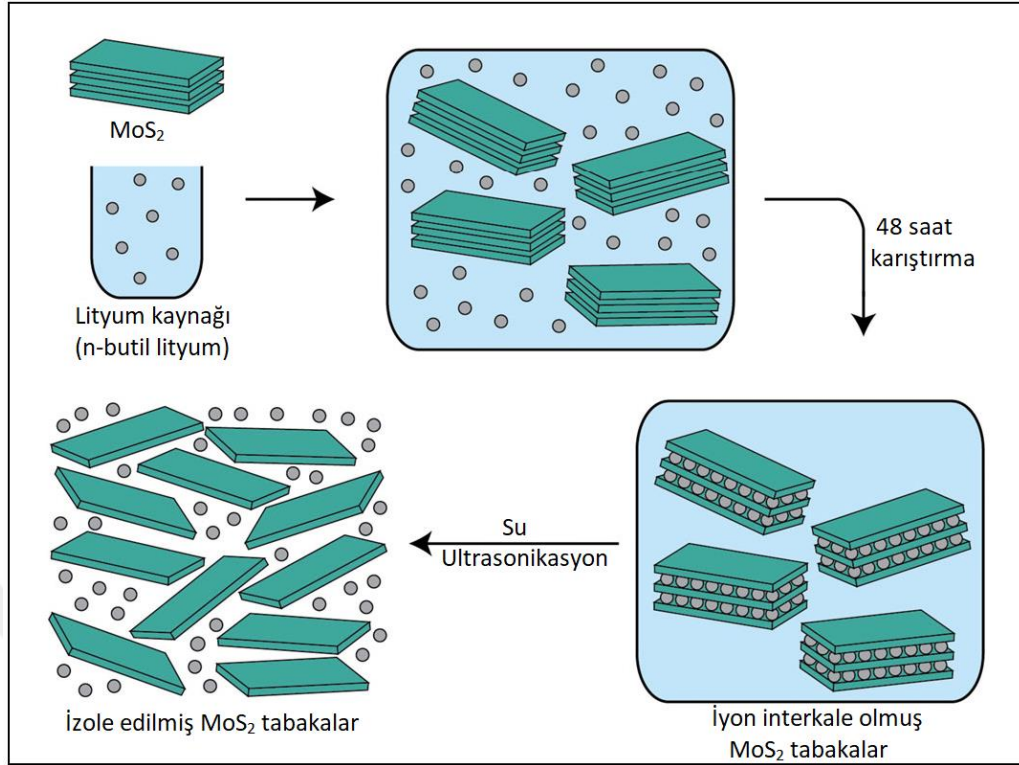
2.4.2.1. Kimyasal Eksfoliasyon

Kimyasal eksfoliasyon yönteminde, çözücü ve metal interkalasyon temelli eksfoliasyon olarak iki temel yöntem bulunmaktadır (Şekil 2.10 ve 2.11). Çözücü temelli eksfoliasyon yönteminde yığın haldeki 2H-MoS₂, su, alkol veya organik çözücüler içerisinde sonikasyon yardımıyla tabaklarına ayrıştırılmaktadır. Geniş plaka ve birkaç tabaka kalınlığına sahip MoS₂'lerin elde edilebileceği bu yöntemde, genellikle çözücü olarak organik çözücüler tercih edilmektedir. THF, DMF ve NMP gibi organik çözücülerin dispersiyon kabiliyetinin yüksek olması nedeniyle MoS₂'ün eksfoliasyonunda sıklıkla kullanılmaktadır (Jawaid ve ark., 2016).



Şekil 2.10. MoS₂'nin çözücü temelli eksfoliasyon yöntemi ile izolasyonu (Nguyen ve ark., 2016)

Metal interkalasyon temelli yöntemde, Li, Na, K gibi metaller uygun çözücü ortamında MoS₂ ile reaksiyona sokularak metallerin, MoS₂ tabakaların aralarına girmesi ve tabakaların birbirinden uzaklaşması sağlanmaktadır. Yöntemde kullanılan metaller, reaksiyon sırasında elektronlarını MoS₂ yüzeyine aktararak negatif yüklü MoS₂ yüzeyler elde edilmektedir. Yöntemin diğer basamağında, MoS₂ yüzeyindeki negatif yükün sönümlendirilmesi gerekmektedir. Sönümlendirici basamak olarak hidrasyon temelli reaksiyon uygulanmaktadır. Metal interkalasyon temelli eksfoliasyon yönteminin temel dezavantaj, genellikle sönümlendirici ajan olarak kullanılan suyun, metal iyonlarıyla etkileşimi sonucu oluşan şiddetli ve tehlikeli reaksiyonlara sahip olmasıdır. Sıklıkla tercih edilen interkalasyon ajanı olan lityum metalinin, MoS₂'ün eksfoliasyonu sırasında su ile şiddetli reaksiyonu, ilgili yönetime ait önemli örneklerden biridir. Bu nedenle, günümüze kadar gerçekleştirilen çalışmalarda, çeşitli sönümlendirici ajanlar kullanılarak MoS₂'nin eksfoliasyonunun gerçekleştirildiği gözlemlenmiştir (Jung ve ark., 2016; Zheng ve ark., 2014a).



Şekil 2.11. MoS₂'nin metal interkalasyon temelli eksfoliasyon yöntemi ile izolasyonu (Nguyen ve ark., 2016)

Metal interkalasyon temelli eksfoliasyon yöntemlerindeki temel avantaj, MoS₂'ün kristal yapısının değiştirilebilmesi ve bir veya birkaç tabakaya sahip farklı kristal yapısında MoS₂ tabakaların elde edilmesi olarak belirtilmektedir. Doğadaki en kararlı form olan 2H fazında bulunan MoS₂, metal interkalasyon temelli eksfoliasyon yöntemi sonucu 1T fazına dönüşmektedir. Metalik faz olarak adlandırılan 1T fazına sahip MoS₂, yüksek iletkenliği, hızlı yük transferi ve yüzey alanındaki geniş aktif bölgeleri ile birlikte özellikle elektrokimyasal amaçlı uygulamalarda sıklıkla tercih edilen bir materyal haline gelmiştir (Voiry ve ark., 2015).

2.5. Altın Nanoparçacıklar

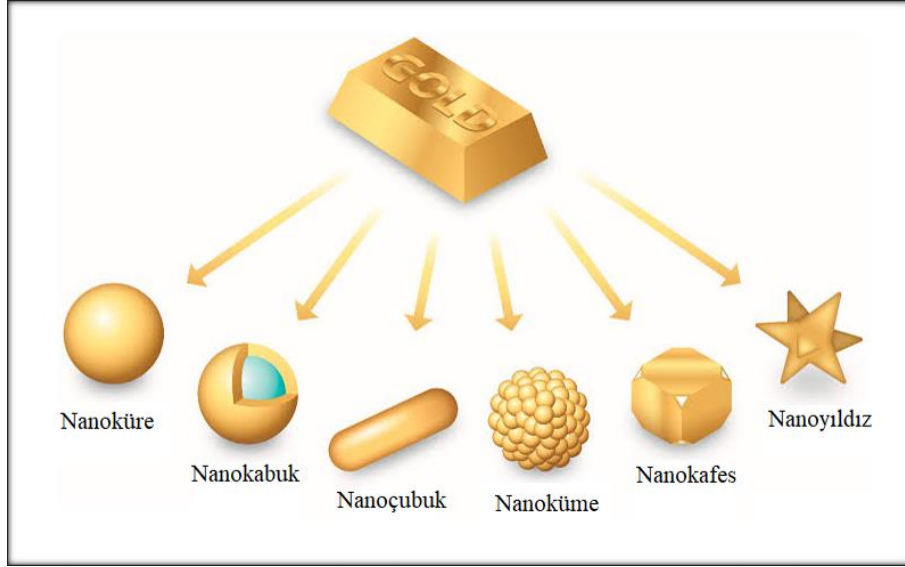
Nanoparçacık ifadesindeki "Nano" kelimesi küçük anlamına gelmektedir. Nanoparçacıklar, en az iki boyutu 1 nm'den büyük ve 100 nm'den küçük uzunluğa

sahip ve boyut büyüklüğüne bağlı olarak özellikleri değişebilen veya herhangi bir değişim göstermeyen parçacıklar olarak tanımlanmaktadır. Altın nanoparçacıklar,

- ✓ Biyolojik ve kimyasal açıdan kararlı olması
- ✓ Plazmonik özellikleri
- ✓ Yüksek iletkenliği
- ✓ Yüzey özelliklerinin ve şeklinin değiştirilmesine bağlı olarak istenilen fiziksel ve kimyasal özellikleri gösterebilmeleri
- ✓ Hızlı ve kolay sentezlenebilmesi
- ✓ Yüzey fonksiyonelleşmesine olanak sağlaması

gibi özellikleri nedeniyle elektronik cihaz ve sensör yapımında, görüntüleme sistemlerinde, ilaç salımında ve çeşitli biyolojik uygulamalarda sıklıkla kullanılmaktadır (Dykman ve Khlebtsov, 2012).

Altın nanoparçacıklar, çeşitli şekil (küre, çubuk, tel, kafes, yıldız, piramit vb.) ve boyutlarda kontrollü bir şekilde hazırlanabilmektedir (Şekil 2.12) (Grzelczak ve ark., 2008). Nano boyuttaki altın'ın rengi genellikle kırmızı olup altın'ın boyutuna ve şekline, stabilize edici ajana ve ortamdaki bileşime göre değişmektedir. Altın nanoparçacıklar içerisinde altın nanoküreler ve altın nanoçubuklar, hızlı elektron kabiliyetleri, yüksek elektrokatalitik etkinlikleri ve geniş yüzey alanları gibi özellikleri nedeniyle elektrokimyasal sensör materyalleri olarak yoğun bir şekilde kullanılmaktadır.



Şekil 2.12. Çeşitli şekillere sahip altın nanoparçacıklar (Feritas ve ark., 2018)

2.5.1. Altın Nanoparçacıkların Sentez Yöntemleri

Altın nanoparçacıkların hazırlanmasında kullanılan temel yöntemler aşağıda belirtilmiştir. Bu yöntemler;

- Turkevich
- Brust-Schiffrin
- Tohum büyütme
- Elektrokimyasal
- Fotokimyasal

yöntemler olarak bilinmektedir.

2.5.1.1. Turkevich Yöntemi

Altın nanoparçacık hazırlanmasında çok kullanılan ve klasik yöntem olarak adlandırılan Turkevich yönteminde, öncelikle HAuCl_4 tuzunun sulu çözeltisi hazırlanmakta ve ortamın sıcaklığı kaynama noktasına kadar yükseltilmektedir. İkinci

basamakta, ortama trisodyum sitrat ilavesi yapılarak ortamdaki Au^{3+} iyonlarının Au^0 'a indirgenmesi sağlanmaktadır. İndirgenme sonucunda oluşan altın nanoparçacıklar'ın stabilizasyonu ortamdaki sitrat iyonları ile gerçekleştirilmektedir. Yöntemde kullanılan sitrat, hem indirgeyici hem de stabilize edici ajan olarak görev yapmaktadır. Turkevich yönteminde, 20 nm 'ye kadar altın nanoparçacıklar hazırlanmaktadır (Turkevich ve ark., 1951). Günümüze kadar gerçekleştirilen çalışmalarda, Turkevich yönteminin modifikasyonu ile birlikte kontrollü şekilde 20 nm'den küçük nanoparçacıklar kolaylıkla elde edilmektedir.

2.5.1.2. Brust-Schiffrin Yöntemi

Brust ve ark. (1994), sulu fazdaki $AuCl_4^-$ iyonlarını yüzey aktif madde kullanarak organik faza transfer etmişler ve ortamdaki Au^{3+} 'lerin, tiyol grubu içeren ligantlar varlığında sodyum borhidrür ilave ederek indirgenmesini sağlamışlardır. Altın'ın tiyol gruplarına karşı olan yüksek afinitesi özelliğinden yararlanarak gerçekleştirilen bu yöntemde altın nanoparçacıklar, tiyol içeren ligantlar ile kaplanarak stabilize edilmektedir (Brust ve ark., 1994). Yöntemde altın nanoparçacıkların boyutu, kullanılan altın tuzu miktarı ile yüzey aktif maddenin oranına bağlı olarak değişmektedir.

2.5.1.3. Tohum Büyütme Yöntemi

Altın nanoparçacıkların kontrollü şekilde hazırlanmasına olanak sağlayan bu yöntemde, altın nanoparçacıklar kademeli olarak büyütülerek hazırlanmaktadır. Şekil ve boyut kontrol imkânı sağladığı için yöntem, son yıllarda altın nanoparçacıkların sentezinde en sık kullanılan yöntemlerden biri olarak bilinmektedir. Tohum büyütme yöntemi, iki temel basamaklı senteze dayanmaktadır (Brown ve ark., 1998; Zhao ve ark., 2013). İlk basamakta, 10 nm'den küçük boyuta sahip tohum adı verilen altın nanoparçacıklar hazırlanmaktadır. Diğer basamakta, $HAuCl_4$ ve indirgeyici ajan içeren bir büyütme çözeltisi hazırlanıp tohum çözeltisine ilave edilmektedir. Eklenen

büyütme çözelti miktarına göre, farklı büyüklüklerde kontrollü şekilde altın nanoparçacıklar hazırlanmaktadır.

Tohum büyütme yönteminde altın nanoparçacık sentezinde önemli noktalardan biri indirgeyici ajan seçimidir. İkinci basamakta kullanılan indirgeyici ajanların görevi, ortamdaki Au^{3+} iyonlarını Au^0 'a indirgenmesini sağlamaktır. Kullanılan indirgeyici ajanlar seçilirken indirgeme kapasitesi zayıf olanlar tercih edilmektedir. Yöntem için diğer önemli parametre ise, altın nanoparçacıkların hazırlanması esnasındaki agregasyon problemi olarak göze çarpmaktadır. Bahsi geçen problem, genellikle yüzey aktif maddeler kullanılarak aşılımaktadır. En çok tercih edilen yüzey aktif madde ise setiltrimetilamonyum bromür (STAB)'dır. Stabilizör olarak görev alan STAB, altın nanoparçacıkların etrafını sararak agregasyonunu önlemektedir (Zhao ve ark., 2013).

2.6. Karakterizasyon Yöntemleri

Geliştirilen bir materyalin yapısının ve morfolojik özelliklerinin aydınlatılması, materyalin gelecekteki uygulama alanlarını belirlemektedir. Tez çalışmamızda geliştirdiğimiz materyallerin yapısal ve morfolojik karakterizasyonu için aşağıda belirtilen çeşitli spektroskopik ve mikroskopik yöntemler kullanılmıştır.

2.6.1. Raman Spektroskopisi

Raman spektroskopisi, 2B materyallerin yapısal kusurları, bozuklukları ve kristal yapıları hakkında bilgi veren önemli karakterizasyon yöntemidir. Raman spektroskopisi, şiddetli bir monokromatik ışık demetinin moleküllerle etkileşimi sonucu meydana gelen saçılma miktarının dedektör yardımıyla ölçümü prensibine dayanmaktadır.

2.6.2. X-ışını Fotoelektron Spektroskopi

Yüksek hassasiyete sahip yüzey analiz tekniği olan X-ışını fotoelektron spektroskopi (XPS), geliştirilen materyallerin kimyasal kompozisyonu ve yüzey bileşenleri hakkında bilgiler veren bir yöntemdir. XPS yönteminin temelinde, analiz edilecek yüzeyin X-ışınlarıyla etkileştirilmesi sonucu atomların yörüngelerinden elektronların koparılması ve kopan elektronların bağlanma enerjilerinin ölçümü temel alınmaktadır (Turner ve ark., 1996). Gönderilen X-ışının enerjisi, elektronun bağlanma enerjisini aşarak elektronu yüzeyden koparmakta ve kalan enerji kopan elektronun kinetik enerjisi olarak korunmaktadır (Moulder ve ark., 1992; Turner ve Schreifels, 1996).

2.6.3. X-ışını Kırınımı

X-ışını kırınımı (XRD), maddelerin kristal yapısı ve yapı içerisindeki atomların dizilişleri hakkında bilgi veren önemli bir yöntemdir. XRD yönteminin temeli, kristal bir örgü düzenine sahip bir maddenin üzerine gönderilen x-ışınının kırınımına uğrayarak saçılmasına dayanmaktadır. X-ışınının kırınımı Bragg yasasına göre gerçekleşmektedir. Bragg yasasına göre, x-ışını demetinin atom düzlemlerine belirli bir açı ile çarpması durumunda yansıyan ışınlar, dalga boyunun tam katlarına eşit olacak şekilde yol almaktadır (Birkholz, 2006). XRD yönteminde, kristal ve amorf yapılarının tayini dışında kristal yapısındaki kusurların derecesi hakkında da bilgi edinilmektedir.

2.6.4. Ultraviyole-Görünür Bölge Spektroskopi

Ultraviyole-Görünür Bölge (UV-GB) spektroskopi, moleküllerdeki elektronik geçişler sırasında dalga boyunun bir fonksiyonu olarak ışığın absorpsiyon veya geçirgenlik miktarının ölçümüne dayanan yöntemdir. UV-GB spektroskopi, birçok

organik ve inorganik moleküllerin kalitatif ve kantitatif analizlerinde etkin biçimde kullanılmaktadır (Skoog ve ark., 2007).

2.6.5. Taramalı Elektron Mikroskobu

Taramalı elektron mikroskobu (SEM) yönteminde, elektron tabancasında bulunan katot yüzeyde üretilen elektronlar anot plakalara çarptırılarak hızlandırılmakta ve elektron ışın demeti elde edilmektedir. Hızlanmış elektron demeti mercekler vasıtasıyla yoğunlaştırılarak örnek üzerine düşmesi sağlanmaktadır. Örnek ile etkileşen ışın demeti sonucunda örnek yüzeyindeki saçılan elektronların veya X-ışınların detektöre gönderilmesi sağlanmaktadır. Manyetik tarama sistemi sayesinde saçılan elektronların veya X-ışınların fonksiyonu olarak örnek yüzeyinde tarama yapılarak görüntü elde edilmektedir.

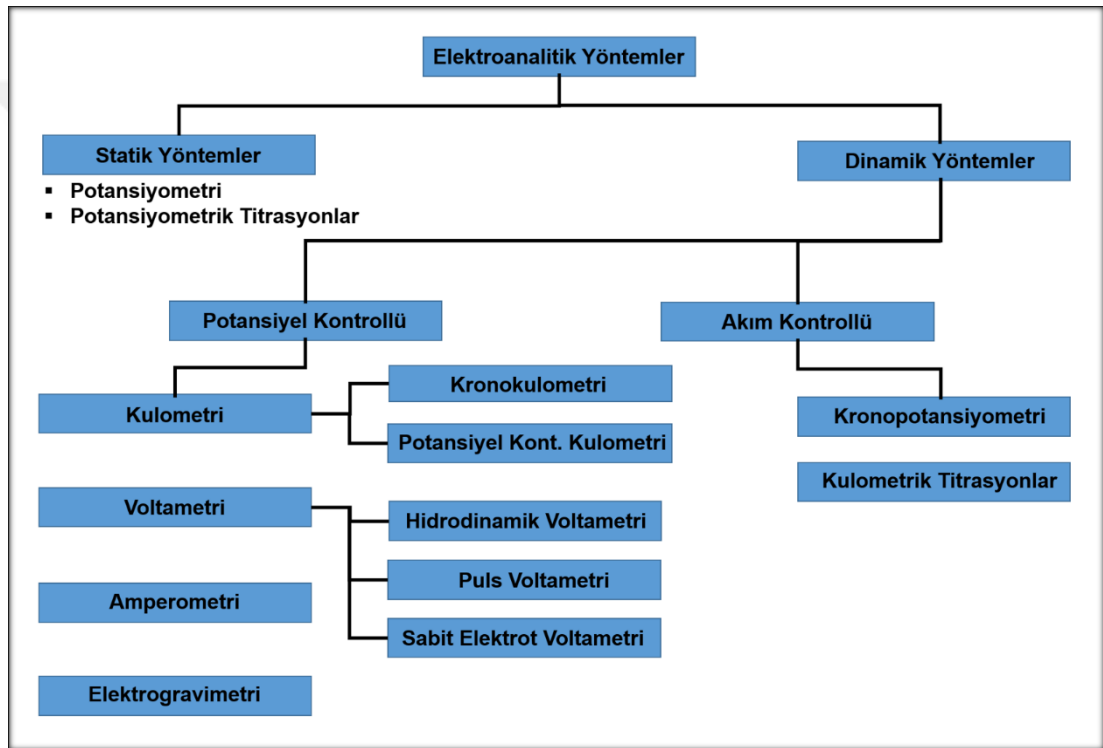
2.6.6. Geçirimli Elektron Mikroskobu

Geçirimli elektron mikroskobunun (TEM) temeli, yüksek enerjiye sahip elektronların çok ince bir katı numune üzerine gönderilmesi sonucu numuneden geçen elektronların veya kırınımına uğrayan X-ışınların incelenmesine dayanan iki boyutlu görüntüleme yöntemidir. Numuneden geçen elektronlar vasıtasıyla materyalin atomik ve morfolojik yapısı ile birlikte materyalin yüzeyindeki yapı kusurları hakkında bilgi edinilmektedir. Numune üzerine gönderilen elektronların bir kısmı da Bragg yasasına uygun olarak kırınımına uğrarlar ve oluşan X-ışınlarının analizi sonucu materyalin kristal yapısı hakkında bilgi vermektedir.

TEM yönteminde üç temel görüntüleme tekniği bulunmaktadır. Bunlar; Aydınlık alan, karanlık alan ve seçilmiş alan elektron kırınım teknikleridir. Aydınlık alan tekniğinde, örnekten doğrudan geçen elektronlar, karanlık alan tekniğinde ise örnek ile etkileşimin ardından saçılan elektronlar incelenmektedir.

2.7. Elektroanalitik Yöntemler

Elektrot-çözelti sistemine dışarıdan bir elektriksel etki yapılması sonucu elde edilen potansiyel, akım ve zaman gibi sinyallerin incelendiği yöntem grubuna “Elektroanalitik yöntemler” adı verilir. Elektroanalitik yöntemler, maddelerin yükseltgenme-indirgenme özelliklerinden yararlanarak kalitatif ve kantitatif analiz imkanı sağlamaktadır. Elektroanalitik yöntemlerin detaylı sınıflandırılması şematik olarak Şekil 2.13’de verilmiştir.



Şekil 2.13. Elektroanalitik yöntemlerin sınıflandırılması (Skoog ve ark., 2007)

2.7.1. Voltametri

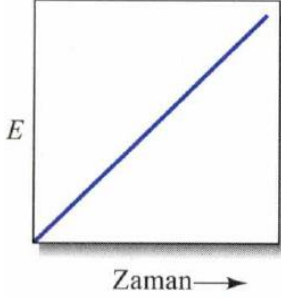
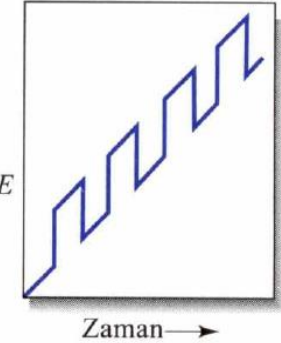
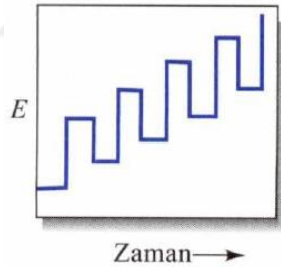
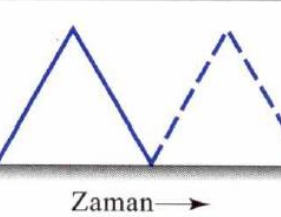
Voltametri, polarize olabilen bir çalışma (indikatör) elektroduna uygulanan potansiyelin bir fonksiyonu olarak akımın ölçüldüğü ve buna bağlı olarak analit hakkında bilgi edinilen bir grup elektroanalitik yöntemdir. İndirgenen veya yükseltgenen tüm elektroaktif organik ve inorganik maddelerin incelendiği bu

yöntemin çalışma prensibi, bir elektrokimyasal hücre içerisine daldırılan polarize bir çalışma elektrot ile referans elektrot arasına, değeri zamanla değişen potansiyelin uygulanması sonucu elde edilen akımın, üç elektrotlu sistemlerde çalışma elektrodu ile yardımcı (karşıt) elektrot arasından, iki elektrotlu sistemlerde ise çalışma elektrodu ile referans elektrot arasından ölçülmesine dayanmaktadır (Bard ve ark., 2001). Yöntemde elde edilen potansiyel-akım eğrilerine “voltamogram” adı verilmektedir. Çalışma elektroduna, zamanın bir fonksiyonu olarak farklı potansiyellerin uygulanması sonucu farklı dalga şekillerinde uyarıcı sinyaller elde edilmektedir ve voltametri de en sık kullanılan farklı şekildeki uyarıcı sinyaller Çizelge 2.2 ‘de gösterilmiştir. Voltametri başlıca,

- İlaç etken maddelerin
- Adli tıp
- Biyolojik moleküllerin
- Gıda
- Çevre

analizlerinde kullanılmaktadır.

Çizelge 2.2. Voltametrیده kullanılan potansiyelin zamanla değişimini gösteren uyarma sinyalleri (Skoog ve ark., 2007)

İsim	Dalga şekli	Voltametri türü
Doğrusal taramalı		Hidrodinamik voltametri
Diferansiyel puls		Diferansiyel puls voltametrisi
Kare dalga		Kare dalga voltametrisi
Üçgen		Dönüşümlü voltametri

2.7.1.1. Dönüşümlü Voltametri

Elektroanalitik yöntemler içerisinde yaygın olarak kullanılan dönüşümlü voltametri’de, çalışma elektroduna belirli bir başlangıç potansiyelinden (E_1) başlanarak bitiş potansiyeline (E_2) kadar doğrusal olarak artan potansiyeller (sabit tarama hızında) uygulanmaktadır. Bitiş potansiyeline ulaşıldığında uygulanan potansiyel terse çevrilip doğrusal olarak azaltılarak başlangıç potansiyeline veya başka bir potansiyele kadar uygulanmaktadır. Zamanın fonksiyonu olarak potansiyel-akım ilişkisini açıklayan yönteme “Dönüşümlü Voltametri (DV)” adı verilir. DV’de ileri ve geri yöndeki tarama hızları farklılık gösterebilmektedir (J. Wang 2006). Elektrot yüzeyine uygulanan potansiyel sonucu yüzeyde gerçekleşen yükseltgenme-indirgenme (redoks) tepkimesinden elde edilen akımın, potansiyelin fonksiyonu olarak grafiğe geçirilmesi sonucu oluşan eğriye “Dönüşümlü Voltamogram” adı verilmektedir.

Çalışma elektroduna uygulanan potansiyel, elektroaktif maddenin indirgenme veya yükseltgenme potansiyeline ulaştığında, elektrot yüzeyini kaplayan difüzyon tabakasındaki madde hızlı bir şekilde çözeltiye geçmekte olup akımda artış meydana gelmektedir. Uygulanan potansiyel sırasında, elektrot-çözelti ara yüzeyinde konsantrasyon farkı oluşmakta ve çözeltiden elektrot yüzeyine doğru bir kütle transferi başlamaktadır. Pikin tepe noktasına ulaşıldığında elektron transfer hızı, kütle transfer hızına oranla çok daha büyüktür ve bu nedenle tepe noktasından sonra akımda azalma görülmektedir. Elde edilen indirgenme veya yükseltgenme pik akımı Randles-Sevcik eşitliği (1.1) ile bulunmaktadır. Pik akımının, elektroaktif maddenin konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak artması veya azalması kantitatif analiz imkanı sağlamaktadır (Bard ve ark., 2001).

Randles-Sevcik eşitliğinde;

$$I_p = 2.69 \times 10^5 A C n^{3/2} D^{1/2} v^{1/2} \quad (1.1)$$

A: Elektrot yüzey alanı (cm²)

C: Elektroaktif maddenin konsantrasyonu (mol L⁻¹)

n: Aktarılan elektron sayısı

D: Difüzyon katsayısı (cm² s⁻¹)

v: Tarama hızını (V s⁻¹)

ifade etmektedir.

DV’de, tarama hızındaki değişimin elde edilen pik akımları veya potansiyelleri üzerindeki etkisi incelenerek;

- Adsorpsiyon/Difüzyon kontrollü reaksiyon
- Elektron aktarım mekanizması
- Oluşan ara ürün veya bozunma ürünü tayini
- Elektrot yüzeyi modifikasyonunun tespiti

gibi çeşitli kinetik parametreler incelenmektedir.

2.7.1.2. Diferansiyel Puls Voltametrisi

Diferansiyel puls voltametrisi (DPV), eser miktardaki elektroaktif maddelerin tayininde kullanılan hassas ve başarılı bir yöntemdir. DPV’de, çalışma elektroduna uygulanan doğrusal olarak artan potansiyel üzerine sabit büyüklükte pulslar uygulanmakta ve sonra pulsun hemen öncesinde ve bitimine yakın bölgede akımlar ölçülerek farkları alınmaktadır. Ölçülen iki akım arasındaki fark, Δi olarak ifade edilmektedir. Uygulanan potansiyelin fonksiyonu olarak akım farklarının (Δi) ölçülmesi prensibine “Diferansiyel puls voltametrisi” adı verilmektedir (Skoog ve ark., 2007). Normal puls voltametrisi’ne göre daha duyarlı olan DPV, günümüzdeki

teknolojinin ilerlemesiyle birlikte 10^{-9} M (nano-molar) düzeyindeki miktar tayinlerini başarıyla gerçekleştirmektedir.

2.7.1.3. Sıyırma Voltametrisi

Sıyırma voltametrisi, eser miktardaki elementlerin ve moleküllerin tayini için duyarlı bir elektroanalitik yöntemdir. Yöntemde, seyreltik halde hazırlanan analit, çözelti ortamında elektrot yüzeyinde elektrokimyasal olarak biriktirilmektedir. Ön deriştirme olarak adlandırılan işlemin bitimi ile birlikte çalışma elektroduna pozitif (anodik) veya negatif (katodik) yönde potansiyel uygulanarak belirli bir yönde tarama gerçekleştirilmektedir. Elektrot üzerinde birikmiş olan analit, indirgenerek veya yükseltgenerek elektrot yüzeyinden ayrılarak tekrar çözeltiye kazandırılmaktadır. Sıyırma olarak da bilinen işlem sonucunda analite ait akımın ölçümüne dayanan yönteme “Sıyırma voltametrisi” adı verilmektedir. (Skoog ve ark. 2007; Wang, 2006). Sıyırma voltametrisi, anodik, katodik ve adsorptif olmak üzere 3’e ayrılmaktadır. Anodik ve katodik sıyırma voltametrisi, eser miktardaki metal iyonların miktar tayinlerinde çok kullanılan yöntemlerin başında gelmektedir.

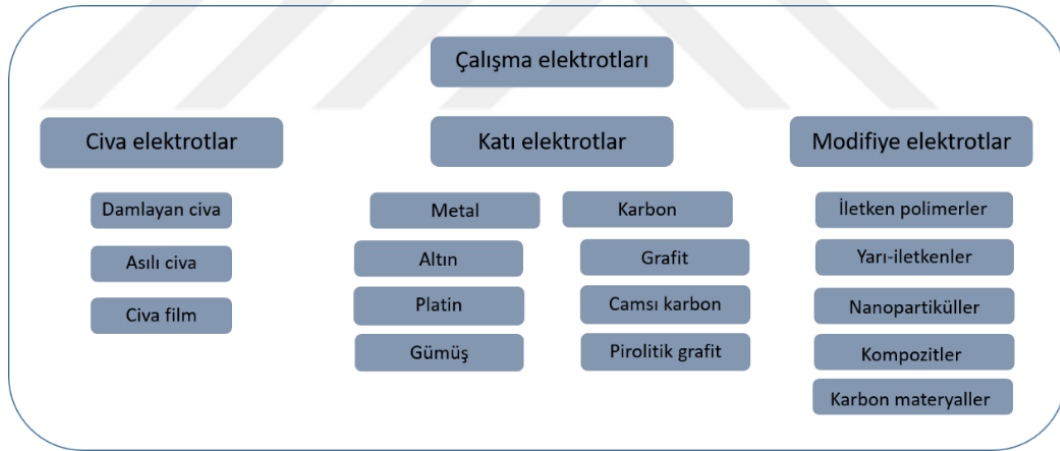
2.7.1.3.1. Adsorptif Sıyırma Voltametrisi

Adsorptif sıyırma voltametrisinde (AdSV), analit fiziksel adsorpsiyon yolu ile elektrot yüzeyine biriktirilmektedir. Yöntemde uygulanan biriktirme işlemi, çok sayıda elektroaktif özelliğe sahip önemli biyolojik ve ilaç moleküllerin daha hassas tayinine olanak sağlamaktadır. Ayrıca, bazı bileşiklerin AdSV ile çalışma elektrodu yüzeyine seçimli olarak adsorbe edilmesi sonucu seçici elektrot hazırlanabilmektedir.

2.8. Voltametrik Hücre Bileşenleri

2.8.1. Çalışma (İndikatör) Elektrot

Voltametrik analizlerde üçlü elektrot sistemi kullanılmaktadır. Potansiyeli zamanla doğrusal olarak değişebilen, polarize olabilen ve yüzeyinde indirgenme-yükseltgenme tepkimelerinin gerçekleştiği elektrot türüne “Çalışma veya indikatör elektrot” adı verilir. Çalışma elektrodu olarak birçok metal ve karbon temelli materyaller kullanılmaktadır. Başlıca kullanılan elektrotlar Şekil 2.14’de gösterilmiştir. Voltametrik analizlerde kullanılan konvansiyonel üçlü elektrot sistemleri yerini tek kullanımlık, taşınabilir, hızlı ve küçük hacimlerde analiz imkânı sağlayan perde baskılı elektrot adı verilen iletken sistemlere bırakmıştır. Perde baskılı elektrotlar, sert bir polimer veya seramik materyal üzerinde çalışma, referans ve karşıt elektrotları birlikte bulunduran mikro sistemlerdir.



Şekil 2.14. Voltametrik analizlerde kullanılan çalışma elektrotları

2.8.1.1. Civa Elektrot

Voltametri’nin özel tekniği olan polarografi’de kullanılan ilk çalışma elektrot türü civa temelli elektrotlardır. Damlayan civa elektrot, asılı civa damla elektrot ve civa film elektrot olmak üzere genellikle üç tip elektrot türü bulunmaktadır.

2.8.1.2. Katı Elektrot

Civa elektrottaki dezavantajlar nedeniyle 1950 yılların başından itibaren katı elektrotlar geliştirilmeye başlanmış ve voltametrik yöntemlerin ortaya çıkmasını sağlamıştır. Katı elektrotların genellikle çalışma potansiyel aralığı (± 2 V) geniştir. Elektrokimyasal olarak inert materyallerin kullanıldığı katı elektrotların en önemli dezavantajı tekrarlanabilirliktir. Elektrot yüzeyinde analitin adsorpsiyonu veya ortamdaki safsızlıkların yüzeye birikmesi gibi elektrot yüzeyini kirletici etmenler katı elektrotların tekrarlanabilirliğini etkilemektedir. Altın, platin, grafit, camsı karbon gibi materyaller çalışma elektrodu olarak sıklıkla kullanılmaktadır.

2.8.1.3. Modifiye Elektrot

Voltametrik analizlerdeki hassasiyetin geliştirilmesinde, katı elektrot yüzeylerinin çeşitli materyaller kullanılarak modifikasyonu temel alınmıştır. Modifikasyon, elektrot yüzeyinin analite karşı aktivitesi, seçiciliği ve duyarlılığını artırmak için bir materyalin yüzeye fiziksel veya kimyasal işlemler sonucu tutturulması demektir. Bir elektrodun yüzey modifikasyonu,

- Elektrokimyasal reaksiyon probleminin çözümüne
- Yüksek hassasiyete ve seçiciliğe sahip sensörlerin hazırlanmasına
- Yeni bir analitik uygulamanın gerçekleştirilmesine

olarak sağlamaktadır. Yarı iletkenler, karbon materyaller, iletken polimerler ve çeşitli nanopartiküller yüzey modifikasyon ajanı olarak sıklıkla kullanılmaktadır.

2.8.2. Referans (karşılaştırma) Elektrot

Genellikle bir metal ve metalin tuzundan oluşan potansiyeli sabit ve analiz süresince değişmeyen elektrotlara denilmektedir. En çok kullanılan referans elektrotlar, Ag/AgCl ve doygun kalomel elektrot (Hg/Hg₂Cl₂)’tur. İdeal bir referans

elektrot, küçük akım değişimlerinden, sıcaklık ve ortam safsızlıklarından etkilenmeyerek potansiyeli değişmeden sabit kalan elektrottur.

2.8.3. Karşıt (yardımcı) Elektrot

İki elektrotlu sistemlerdeki çalışma elektrodu üzerindeki polarizasyon potansiyeli, referans elektrot üzerinden geçen akımın yüksek potansiyellerde polarlanması ve çözelti ortamındaki direnci yenmek için gerekli potansiyelin (IR) yüksek olmasından kaynaklı hatalı okunmaktadır. Polarizasyon potansiyelinin gerçek değerinden farklı olması, I-V eğrisindeki bazı piklerin yok olmasına neden olmaktadır. İki elektrotlu sistemlerdeki polarizasyon potansiyeli kaynaklı ölçüm hatası, elektrot sistemine üçüncü bir elektrot olarak karşıt elektrot eklenmesiyle ortadan kaldırılmıştır. Karşıt elektrot olarak genellikle soy metal olan geniş yüzey alanına sahip platin tel veya levhalar, grafit ve tungsten tel gibi materyaller kullanılmaktadır.

2.8.4. Destek Elektrolit

Voltametrik analizlerde destek elektrolit olarak analite karşı inert, çözme gücü yüksek ve iletkenliği sahip, yüksek saflıkta, ucuz ve kolay bulunabilen çözeltiler kullanılmaktadır. Çeşitli tuz (KCl, KNO₃, Na₂SO₄ vb.), tampon (asetat, fosfat, sitrat, borat vb.) ve organik çözeltiler destek elektrolit olarak kullanılmaktadır.

2.8.5. Voltametrik Hücre

Voltametrik analizler, teflon kapaklı cam veya quartz hücrelerde gerçekleştirilmektedir. Çeşitli hacimlere sahip olan hücreler, küçük hacimlere kadar analiz imkânı sağlamaktadır.

2.9. Deneylerde Kullanılan Araç ve Gereçler

2.9.1. Kimyasal maddeler

Deneylerde kullanılan tüm kimyasal maddeler analitik saflıkta olup herhangi bir ön saflaştırma işlemi uygulanmadan kullanılmıştır (Çizelge 2.3).

Çizelge 2.3. Tez çalışmasında kullanılan kimyasal maddeler

Kimyasal madde	Formülü	Saflık	Marka
Molibden sülfür	MoS ₂	% 98	Sigma-Aldrich
Grafit (küresel)	C	%99.95	Bonding Chemical
Sodyum (metalik)	Na	%99.9	Sigma-Aldrich
Potasyum (metalik)	K	%99.9	Sigma-Aldrich
İyot	I ₂	% 99.8	Sigma-Aldrich
1,2-Dimetoksietan	C ₄ H ₁₀ O ₂	% 99.5	Sigma-Aldrich
L-Askorbik asit	C ₆ H ₈ O ₆	% 99.0	Sigma-Aldrich
Gümüş nitrat	AgNO ₃	% 99.9	Alfa Aesar
Altın (III) tetraklorür trihidrat	HAuCl ₄ ·3H ₂ O	% 49.0	Sigma-Aldrich
Setiltrimetilamonyum bromür	CH ₃ (CH ₂) ₁₅ N(Br)(CH ₃) ₃	% 98	Sigma-Aldrich
Setiltrimetilamonyum klorür	CH ₃ (CH ₂) ₁₅ N(Cl)(CH ₃) ₃	% 25	Sigma-Aldrich
Dopamin hidroklorür	C ₈ H ₁₁ NO ₂ ·HCl	% 99	Alfa-Aesar
Glukoz	C ₆ H ₁₂ O ₆	% 99.5	Sigma-Aldrich
Ürik asit	C ₅ H ₄ N ₄ O ₃	% 99	Sigma-Aldrich
Potasyum ferrisiyanür	C ₆ N ₆ FeK ₃	% 99	Acros Organics
Sodyum fosfat dibazik	Na ₂ HPO ₄	≥% 99	Sigma-Aldrich
Sodyum fosfat monobazik	NaH ₂ PO ₄	≥%99	Sigma-Aldrich
Potasyum klorür	KCl	≥%99	Sigma-Aldrich
Asetik asit	CH ₃ COOH	≥%99	Sigma-Aldrich
Borik asit	H ₃ BO ₃	≥%99.5	Sigma-Aldrich

Çizelge 2.3. Devam. Tez çalışmasında kullanılan kimyasal maddeler

Kimyasal madde	Formülü	Safılık	Marka
Fosforik asit	H ₃ PO ₄	≥%85	Sigma-Aldrich
Sülfürik asit	H ₂ SO ₄	≥%98	Sigma-Aldrich
Benzonitril	C ₆ H ₅ CN	% 99	Sigma-Aldrich
N,N-Dimetilformamid	C ₃ H ₇ NO	% 99.8	Sigma-Aldrich
Sikloheksan	C ₆ H ₁₂	% 99	Sigma-Aldrich
Etanol	C ₆ H ₁₂ O	% 96	Fisher Scientific
Metanol	CH ₄ O	% 99.9	Sigma-Aldrich
Aseton	C ₃ H ₆ O	% 99	Fisher Scientific
Doksorubisin hidroklorür	C ₂₇ H ₂₉ NO ₁₁ ·HCl	% 95	Fluorochem
Topotekan hidroklorür	C ₂₃ H ₂₃ N ₃ O ₅ ·HCl	% 98	Sigma-Aldrich
Kan serumu	-	-	Sigma-Aldrich

2.9.2. Cihazlar ve Ekipmanlar

Tez çalışmamızda kullanılan cihaz ve ekipmanlar Çizelge 2.4’de detaylı olarak gösterilmiştir.

Çizelge 2.4. Tez çalışmamızda kullanılan cihazlar ve ekipmanlar

Cihaz Adı	Marka – Model
Raman spektrofotometre	Renishaw İnvia
UV-GB spektrofotometre	Jasco V-630 BIO
UV-GB spektrofotometre	Shimadzu UV 1800
X-ışını fotoelektron spektrofotometre	SPECS Sage HR 100
X-ışını kırınım spektrofotometre	Bruker D8 Advance
Taramalı elektron mikroskobu	FEI Helios 450S
Geçirimli elektron mikroskobu	JEOL JEM-2010
Elektrokimyasal Analizör	Metrohm Autolab PGSTAT 128N
Oksijensiz kabin	-
Isıticılı manyetik karıştırıcı	Heidolp MR Hei-Standard
Tip sonikatör	Fisherbrand Q500
Ultrasonik banyo	Bandelin sonorex
Perde baskılı elektrotlar	Dropsens C110
Hassas Terazı	Radwag AS 220 R.2
pH metre	Hanna Instruments Edge
Otomatik mikro pipet	Thermo Fisher Scientific Finnpiette

2.9.3. Elektrokimyasal Sistem

Tez projemizdeki antineoplastik ilaç etken maddelerin elektrokimyasal analizinde, Çizelge 2.4’de belirtilen Metrohm Autolab marka PGSTAT 128N model elektrokimyasal analizör cihazı kullanılmıştır. Ayrıca, BASi® marka C3 model elektrot

hücre standı ve Metrohm Autolab marka perde baskılı elektrot kablo elektrokimyasal analizör sistemine entegre edilmiştir. Oluşturduğumuz elektrokimyasal sistemde 4 mm çapına sahip Dropsens® marka perde baskılı elektrotlar (SPE) kullanılmıştır.

2.9.4. Çalışmalarımızda Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması

2.9.4.1. Destek Elektrolitlerin Hazırlanması

Elektrokimyasal analizde destek elektrolit olarak, farklı pH'lara sahip tampon çözeltiler kullanılmıştır. 0.1 M fosfat (pH: 3.0, 6.0, 7.0 ve 8.0), asetat (pH: 4.0 ve 5.0) ve borat (pH: 9.0 ve 10.0) tamponları için gerekli miktarlarda tampon sistemini oluşturan bileşenler tartılarak 100 mL suda çözülmüştür. Çözeltilerin pH'ları 1 M NaOH veya 1 M HCl kullanılarak istenilen pH'ya ayarlanmıştır. 0.1 M fosfat tampon çözeltisi (PBS) için, 0.87 g Na₂HPO₄ ve 0.78 g NaH₂PO₄ tartılmış ve 100 mL saf suda çözülmüştür. PBS'in pH'sı 1 M NaOH veya 1 M HCl kullanılarak pH 6.0 ve 7.0'ye ayarlanmıştır. Hazırlanan tampon sistemlerinin her birinin içerisine KCl ilave edilerek her bir destek elektrolit çözeltinin 0.1 M KCl içermesi sağlanmıştır.

2.9.4.2. Doksorubisin Standart Çözeltilerinin Hazırlanması

Doksoşubisin hidroklorür standartından uygun miktarlar tartılarak, 10⁻³ M'lık standart stok çözeltileri metanol:su karışımı (50/50, h/h) içerisinde hazırlanmıştır. Hazırlanan standart doksoşubisin çözeltileri +4°C 'de saklanmıştır.

2.9.4.3. Topotekan Standart Çözeltilerinin Hazırlanması

Topotekan hidroklorür standartından uygun miktarlar tartılarak, 10^{-3} M'lık standart stok çözeltileri metanol:su karışımı (50/50, h/h) içerisinde hazırlanmıştır. Hazırlanan standart topotekan çözeltileri $+4^{\circ}\text{C}$ 'de saklanmıştır.

2.9.4.4. Kan Serum Çözeltilerinin Hazırlanması

Tez projesi kapsamında ilaç etken maddelerinin analizinin gerçekleştirildiği biyolojik örnekler olarak erkek bireyden elde edilen steril kan serumları Sigma-Aldrich® firmasından temin edilmiştir. Temin edilen kan serumları -20°C 'de buzdolabında saklanmıştır. İlaç etken maddeleri için hazırlanan çözeltilerin içerisine %1'i olacak şekilde kan serumu ilave edilerek çözeltiler hazırlanmıştır.

2.9.4.5. Potasyum Ferrisiyanür Çözeltilisinin Hazırlanması

Tez projesi kapsamında hazırladığımız modifiye elektrotların elektrokimyasal aktivitelerinin belirlenmesi amacıyla, 0.1 M KCl içerisinde çözülmüş 10^{-3} M potasyum ferrisiyanür çözeltisi hazırlanmıştır.

2.9.4.6. Girişim çalışmalarında kullanılan çözeltilerin hazırlanması

Kanda bulunan bazı biyolojik moleküllerin ve iyonların, hazırladığımız elektrokimyasal sensörlerin voltametrik sinyaline etkisinin araştırılması amacıyla 0.01 M askorbik asit, dopamin, glukoz, ürik asit, KNO_3 , Na_2SO_4 ve MgCl_2 stok çözeltileri su içerisinde çözülerek hazırlanmıştır.

2.10. Yöntem

Tez projesi kapsamında kullanılan iki boyutlu nanomateryallerin ve altın nanoparçacıkların hazırlanma yöntemleri, elektrokimyasal sensörlerin hazırlanış prosedürleri ve elektrokimyasal analiz sırasında kullanılan voltametrik yöntemler aşağıda detaylı şekilde belirtilmiştir.

2.10.1. 1T-MoS₂ Nanotabakaların Hazırlanması

Kimyasal olarak eksfoliye edilmiş 1T-MoS₂ tabakalar, tez projemiz kapsamında geliştirdiğimiz metal interkalasyon yöntemi kullanılarak hazırlanmıştır. Yöntemde, 35 mg metalik Na (1.5 mmol) ve 59 mg metalik K (1.5 mmol) balon içerisine alınmıştır ve üzerine 20 mL 1,2-dimetoksietan (DME) çözücü eklenerek hızlı bir şekilde manyetik balık yardımıyla 2 saat boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon sonucunda, mavi renkli sıvı NaK dispersiyon çözelti elde edilmiş, karışım üzerine 160 mg toz MoS₂ (1 mmol) eklenmiş ve 24 saat boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon, 761 mg iyot (3 mmol) eklenmesiyle sonlandırılmıştır. Elde edilen süspansiyon, sikloheksan:su çözücü karışımı (50/50, h/h) ile yıkanarak organik ve inorganik safsızlıkların uzaklaştırılması sağlanmıştır. MoS₂ süspansiyonu, 0.45 µm por çapına sahip PTFE membran filtre kullanılarak DMF, etanol, aseton ve ultra saf su ile yıkanarak saflaştırılmıştır. 1T-MoS₂, karakterizasyon işlemleri için vakum altında oda sıcaklığında kurutulmuştur.

2.10.2. Metal İnterkalasyon Yöntemi ile Grafen (MI-GR) Nanotabakaların Hazırlanması

Grafit'in metalik potasyum ile interkalasyonu sonucu grafen (MI-GR) nanotabakalar hazırlanmıştır (Abellán ve ark., 2017). Yöntemde MI-GR sentezi, metalik potasyumun oksijenli ortamda kolay bozunması nedeniyle oksijensiz ortam kabininde gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonun başlangıcında, 40 mg metalik K (1 mmol), 96 mg toz grafit (8 mmol) vial içerisinde karıştırılmış ve 180 °C'de ısıtıcılı manyetik

karıştırıcı üzerinde 1 gece bekletilmiştir. Grafitin siyahımsı rengi kahverengiye dönerek potasyum interkale grafit (KC_8) yapısı elde edilmiştir. Elde edilen KC_8 (68 mg, 4 mmol) balon içerisine tartılarak konulmuş ve üzerine 60 mL DME eklenerek 5 dk tip ultrasonik yardımıyla sonikasyon uygulanmıştır. Reaksiyon, 10 mL benzonitril ilavesi ile sonlandırılmıştır. Elde edilen MI-GR süspansiyon, izopropanol, aseton ve ultra saf su ile birkaç defa yıkanarak ortamdaki muhtemel safsızlıklardan arındırılmıştır. MI-GR'nin karakterizasyonu için elde edilen süspansiyon oda sıcaklığında vakum altında kurutulmuştur.

2.10.3. Kimyasal Sentez ile Grafen (CR-GR) Nanotabakaların Hazırlanması

Grafen sentezi için, Hummers yöntemi ile öncelikle grafitten grafen oksit (GO) sentezlenmiştir (Marcano ve ark., 2010). Devamında, hazırlanan GO'nun kimyasal yöntem ile indirgenmesi sağlanarak grafen hazırlanmıştır. Yöntemin temelinde GO, asidik ortamda su eliminasyon tepkimesine maruz bırakılarak yapısındaki oksijen içeren fonksiyonel grupların uzaklaştırılması sağlanmıştır. İndirgenmiş grafen'in (CR-GR) hazırlanma basamakları aşağıda ayrıntılı şekilde anlatılmıştır;

- Kimyasal sentez yönteminde, toz grafitten GO'nun hazırlanması ve ardından indirgeyici bir ajan varlığında GO'nun indirgenmesi temel alınmıştır. Hummers yönteminde, buz banyosunda soğutulmuş balon içerisine 25 mL H_2SO_4 ve 1 g toz grafit ilave edilerek karıştırılmıştır. Karışıma 3 g $KMnO_4$ eklenmiş ve önce buz banyosu içerisinde 30 dakika sonra da buz banyosundan alınarak oda sıcaklığında 30 dakika orta şiddette karıştırılmıştır. Karışıma 45 mL saf su ilave edilerek 15 dakika daha karıştırılmıştır. Reaksiyon, 150 mL saf su ve 8.5 mL H_2O_2 (%30) ilave edilerek sonlandırılmıştır. Elde edilen GO süspansiyonu %5'lik HCl ve saf su ile birkaç defa yıkanarak saflaştırılmıştır (Hummers ve Offeman, 1958). GO süspansiyonu, karakterizasyon işlemleri için oda sıcaklığında vakum altında kurutulmuştur.

- CR-GR'nin hazırlanmasında, toz GO'dan 50 mg tartılarak balon içerisine konulmuş ve üzerine 25 mL H_3PO_4 ilave edilmiştir. Balon içerisindeki GO süspansiyonu, geri soğutucu sistemine bağlanarak 130 °C'de 2 saat boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon tamamlandığında balon içerisindeki karışım, buz banyosu yardımıyla soğutulmuştur. Elde edilen siyah renkli CR-GR süspansiyonu, ultra saf su ile pH değeri sabit kalıncaya kadar yıkanmıştır. CR-GR süspansiyonu, karakterizasyon işlemleri için oda sıcaklığında vakum altında kurutulmuştur.

2.10.4. Altın Nanokürelerin Hazırlanması

Altın nanokürelerin (AuNSPs) sentezi iki basamakta gerçekleştirilmiştir (Zheng ve ark., 2014b). İlk basamakta, küçük boyutlarda altın tohum çözelti hazırlanmıştır. İkinci basamakta, büyütme çözeltisi ile birlikte istenilen boyutta AuNSPs hazırlanmıştır. Aşağıda AuNSPs'nin hazırlanma basamakları detaylandırılmıştır;

- Tohum Çözelti: 0.1 M setiltrimetilamonyum bromür (STAB) çözelti ile 0.25 mM $HAuCl_4$ çözelti karıştırılarak 10 mL'lik karışım hazırlanmıştır. Karışım üzerine 0.6 mL 10 mM $NaBH_4$ çözelti ilave edilerek oda sıcaklığında 5 dk boyunca karıştırılmıştır. Hazırlanan çözelti 30 dk 27 °C'de bekletilmiştir. Reaksiyon sonucunda 10 nm boyutlarına sahip altın tohumları elde edilmiştir.
- 2 mL 0.1 M trimetilamonyum klorür (STAK), 130 μ L 0.01 M askorbik asit ve 2 mL 0.5 mM $HAuCl_4$ çözeltileri vial içerisinde karıştırılmış ve üzerine hazırlanan altın tohum çözeltiden 10 μ L ilave edilmiştir. Çözelti 27°C'de 15 dk boyunca karıştırılmıştır. Elde edilen AuNSPs içeren çözelti, STAK çözelti ile birkaç defa yıkanarak temizlenmiştir. Son basamakta AuNSPs çözeltisi, STAB ortamına alınmıştır. Nihai çözelti yapısal ve morfolojik karakterizasyon için oda koşullarında ve karanlık ortamda saklanmıştır.

2.10.5. Altın nanoçubukların hazırlanması

Altın nanoçubukların (AuNRDs) sentezi tohum büyütme yöntemiyle hazırlanmıştır (Scarabelli ve ark., 2015). Yöntemde, ortalama 10 nm ve altında boyutlara sahip olan altın nanopartiküller hazırlanmıştır. Hazırlanan tohum çözelti büyütülerek AuNRDs'ler elde edilmiştir. AuNRDs'nin hazırlanışı ile ilgili basamaklar aşağıda gösterilmiştir;

- 0.1 mL 50 mM H_{AuCl}₄ ile 10 mL 0.1 M STAB çözeltileri karıştırılmış ve karışımın pH değerinin asidik bölgede olması sağlanmıştır. Karışıma, 25 µL altın tohum çözelti, 0.1 mL 10 mM AgNO₃ ve 0.1 mL 100 mM askorbik asit ilave edilmiş ve karıştırılmıştır. Hazırlanan AuNRDs çözeltisi, 1 saat boyunca 27 °C'de bekletilmiştir. Elde edilen nihai çözelti, birkaç defa STAB ile yıkanarak yapısal, morfolojik karakterizasyon için oda koşullarında ve karanlık ortamda saklanmıştır.

2.10.6. Elektrokimyasal Nanosensörlerin Hazırlanması

Tez çalışmamızda geliştirdiğimiz iki boyutlu nanomateryal temelli elektrokimyasal sensörler'in hazırlanışı basamaklar halinde aşağıda belirtilmiştir.

2.10.6.1. 1T-MoS₂ Temelli Elektrokimyasal Nanosensörlerin Hazırlanması

- I. SPE yüzeyler etanol ve ultra saf su ile yıkanarak kurutulmaya bırakılmıştır.
- II. 1.0 mg·mL⁻¹ yoğunluğuna sahip 2H-MoS₂ ve 1T-MoS₂ çözeltileri ultra saf su içerisinde 1 saat boyunca ultrasonik banyoda bekletilerek dispers edilmiştir.
- III. Dispers edilmiş 2H-MoS₂ ve 1T-MoS₂ süspansiyonundan 10 µL alınarak, temiz SPE yüzeylere damlatılmış ve oda sıcaklığında kurutulmaya bırakılmıştır. Böylelikle, 2H-MoS₂ ve 1T-MoS₂ modifiye edilmiş SPE yüzeyler (2H-MoS₂/SPE ve 1T-MoS₂/SPE) elde edilmiştir.

- IV. STAB kaplı AuNSPs ve AuNRDs çözeltilerinden 10 µL alınarak 1T-MoS₂/SPE yüzeylere damlatılmış ve oda sıcaklığında kurutularak AuNSPs ve AuNRDs modifiye edilmiş SPE yüzeyler (AuNSPs/1T-MoS₂/SPE ve AuNRDs/1T-MoS₂/SPE) elde edilmiştir.
- V. Hazırlanan modifiye SPE yüzeyler ultra saf su ile yıkanarak yüzeye tutunmayan MoS₂ ve altın nanoparçacıklar yüzeyden uzaklaştırılmıştır.

2.10.6.2. Grafen Temelli Elektrokimyasal Nanosensörlerin Hazırlanması

- I. SPE yüzeyler etanol ve ultra saf su ile sırasıyla yıkanarak kurutulmaya bırakılmıştır.
- II. 1.0 mg·mL⁻¹ yoğunluğuna sahip MI-GR ve CR-GR çözeltileri DMF:saf su (50/50, h/h) içerisinde 1 saat boyunca ultrasonik banyoda bekletilerek dispers edilmiştir.
- III. Dispers edilmiş MI-GR ve CR-GR süspansiyonundan 10 µL alınarak, temiz SPE yüzeylere damlatılmış ve oda sıcaklığında kurutulmaya bırakılmıştır. Böylelikle, MI-GR ve CR-GR modifiye edilmiş SPE yüzeyler (MI-GR/SPE ve CR-GR/SPE) elde edilmiştir.
- IV. STAP kaplı AuNRDs çözeltilerinden 10 µL alınarak MI-GR/SPE yüzeylere damlatılmış ve oda sıcaklığında kurutulmuştur. Böylelikle, AuNRDs modifiye edilmiş MI-GR/SPE yüzeyler (AuNRDs/MI-GR/SPE) elde edilmiştir.
- V. Hazırlanan modifiye SPE yüzeyler ultra saf su ile yıkanarak yüzeye tutunmayan MI-GR ve AuNRDs yüzeyden uzaklaştırılmıştır.

2.10.7. Dokсорubisin Analizinde Kullanılan Voltametrik Yöntemler ve Uygulaması

2.10.7.1. Dönüşümlü Voltametri

Optimal pH değerine sahip destek elektrolit çözelti içerisindeki dokсорubisin'in elektrokimyasal davranışları, modifiye edilmiş ve edilmemiş SPE yüzeyler üzerinde DV kullanılarak incelenmiştir. Dokсорubisin molekülü için, elektrotların çalışma potansiyel aralığı DV ile belirlenmiştir. DV'de, pH ve tarama hızının etken maddenin voltametrik sinyaline etkisi incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar doğrultusunda, modifiye elektrotların yüzeyinde gerçekleşen reaksiyonun türü ve elektron transfer kinetiği hakkında bilgiler elde edilmiştir.

2.10.7.2. Adsorptif Sıyırma Diferansiyel Puls Voltametrisi

Dokсорubisin'in miktar tayini için tarafımızca geliştirdiğimiz elektrokimyasal sensörün analitik performansı, adsorptif sıyırma diferansiyel puls voltametrisi (AdsDPV) kullanılarak incelenmiştir. AdsDPV parametreleri, elde edilen voltametrik sinyalin büyüklüğü ve şekli dikkate alınarak optimize edilmiştir. Basamak potansiyeli 0.005 V, sinyal genliği 0.025 V, sinyal zamanı 0.05 s, zaman aralığı ise 0.1 s olarak belirlenmiştir. AdsDPV'de biriktirme potansiyeli ve süresinin elde edilen voltametrik sinyale etkisi incelenmiş olup en yüksek voltametrik sinyal elde ettiğimiz biriktirme potansiyeli ve süresi, optimal parametreler olarak belirlenmiştir. Tüm optimal parametreler varlığında, farklı konsantrasyonlara sahip dokсорubisin'e karşı elde edilen voltametrik sinyal grafiğe geçirilerek tarafımızca geliştirilen elektrokimyasal sensörün analitik performansı belirlenmiştir.

2.10.8. Topotekan Analizinde Kullanılan Voltametrik Yöntemler ve Uygulaması

2.10.8.1. Dönüşümlü Voltametri

Optimal pH değerine sahip destek elektrolit çözelti içerisindeki topotekan'ın elektrokimyasal davranışları, modifiye edilmiş ve edilmemiş SPE yüzeyler üzerinde DV kullanılarak incelenmiştir. Topotekan molekülü için, elektrotların çalışma potansiyel aralığı DV ile belirlenmiştir. DV'de, pH ve tarama hızının etken maddenin voltametrik sinyaline etkisi incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar doğrultusunda, modifiye elektrotların yüzeyinde gerçekleşen reaksiyonun türü ve elektron transfer kinetiği hakkında bilgiler elde edilmiştir.

2.10.8.2. Adsorptif Sıyırma Diferansiyel Puls Voltametrisi

Topotekan'ın miktar tayini için tarafımızca geliştirdiğimiz elektrokimyasal sensörün analitik performansı, AdsDPV kullanılarak incelenmiştir. AdsDPV parametreleri, elde edilen voltametrik sinyalin büyüklüğü ve şekli dikkate alınarak optimize edilmiştir. Basamak potansiyeli 0.005 V, sinyal genliği 0.025 V, sinyal zamanı 0.05 s, zaman aralığı ise 0.1 s olarak belirlenmiştir. AdsDPV'de biriktirme potansiyeli ve süresinin elde edilen voltametrik sinyale etkisi incelenmiş olup en yüksek voltametrik sinyal elde ettiğimiz biriktirme potansiyeli ve süresi, optimal parametreler olarak belirlenmiştir. Tüm optimal parametreler varlığında, farklı konsantrasyonlara sahip topotekan'a karşı elde edilen voltametrik sinyal grafiğe geçirilerek tarafımızca geliştirilen elektrokimyasal sensörün analitik performansı belirlenmiştir.

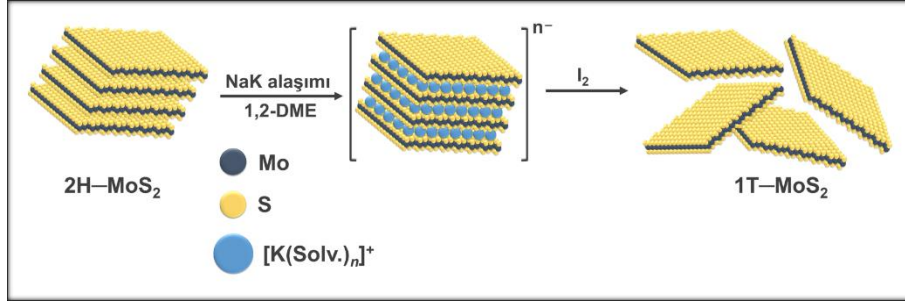
3. BULGULAR

3.1. Karakterizasyon

Tez çalışmamızın ilk bölümünde, antineoplastik ilaç etken maddelerin miktar tayini için geliştirdiğimiz elektrokimyasal sensörleri oluşturan nanomateriyallerin karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir. Hazırladığımız nanomateriyaller, çeşitli spektroskopik ve mikroskopik tekniklerle karakterize edilmiştir.

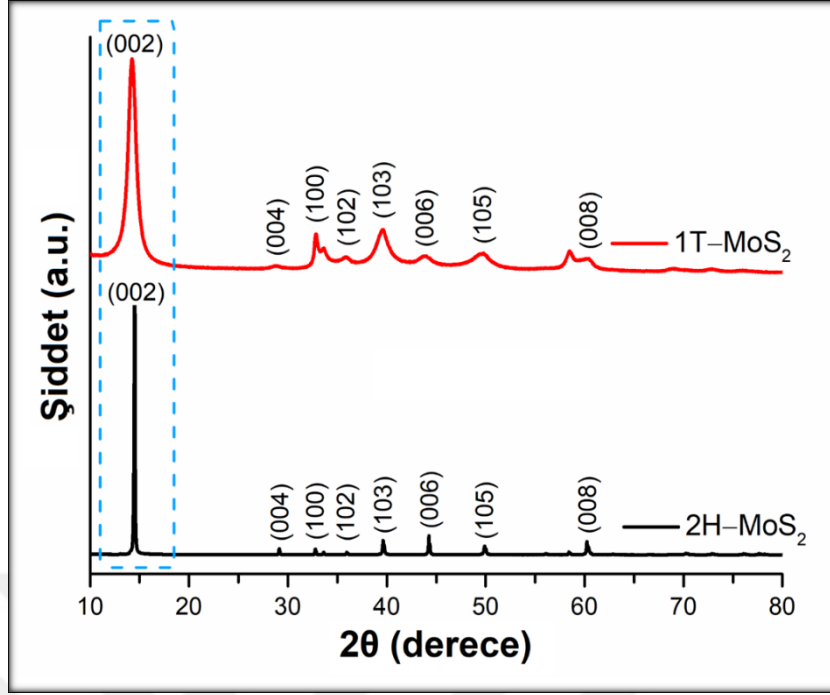
3.1.1. 1T-MoS₂'ün kimyasal eksfoliasyonu ve karakterizasyonu

Kimyasal yöntemle eksfoliye edilmiş MoS₂ tabakalar, NaK metal alaşım interkalasyon yöntemi kullanılarak hazırlanmıştır. Şekil 3.1'de eksfoliasyon yöntemi uygulanması sonucunda MoS₂'ün polikristal yapısının 2H'den 1T'ye dönüştüğü tespit edilmiştir. Yöntemde, 1,2-DME içerisinde çözünmüş, elektronca zengin NaK metal alaşımı yığın haldeki MoS₂ tabakaların arasına girerek tabakaların birbirinden uzaklaşması sağlanmıştır. Reaksiyon sırasında NaK metal alaşımı, elektronlarını MoS₂ tabakalarına aktararak negatif yüke sahip MoS₂ tabakaları oluşturmuş ve buradaki negatif yük dengesi, çözünmüş ve interkale olmuş Na⁺ ve K⁺ katyonları tarafından sağlanmıştır. Negatif yüklü MoS₂ tabakalar iyot reaktifi (elektrofil olarak) kullanarak sönümlendirilmiş ve böylelikle eksfoliye edilmiş yüksek oranda 1T fazına tabakalar elde edilmiştir. Çünkü, GMD'lerdeki kristal fazı geçiş metalinin d orbitalindeki elektron yoğunluğuna bağlıdır. Uygulanan NaK metal interkalasyon yönteminde, geçiş metalinin elektron yoğunluğu artmış ve termodinamik olarak kararlı hal olan yarı-iletken 2H kristal fazından metalik 1T fazına dönüşmesi sağlanmıştır. Sönümlendirici ajan olarak kullanılan iyot'un, yüzeye herhangi bir şekilde kimyasal olarak bağlanmaması yüksek oranda 1T fazı elde edilmesini sağlamıştır.

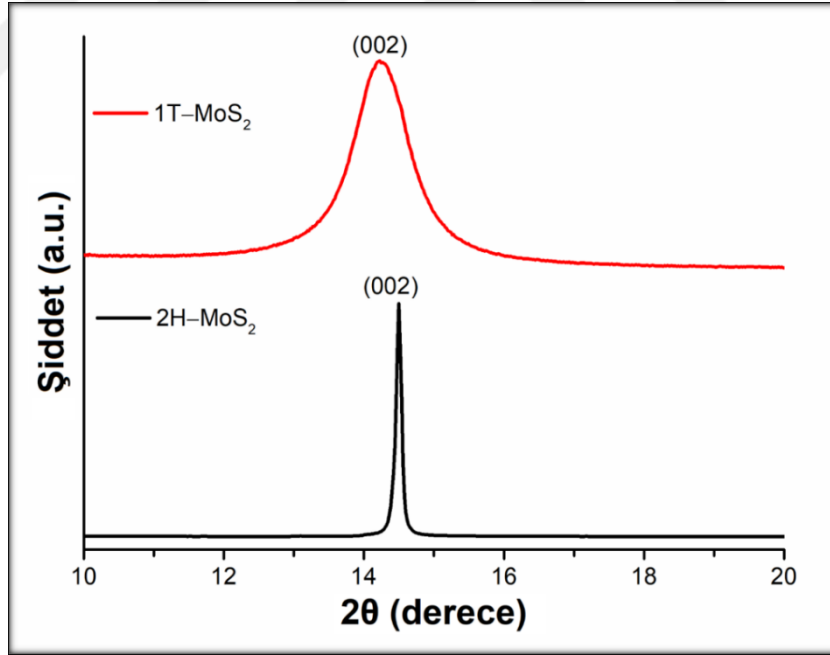


Şekil 3.1. Metal interkalasyonu yöntemiyle hazırlanan 1T-MoS₂ nanotabakaların şematize diyagramı

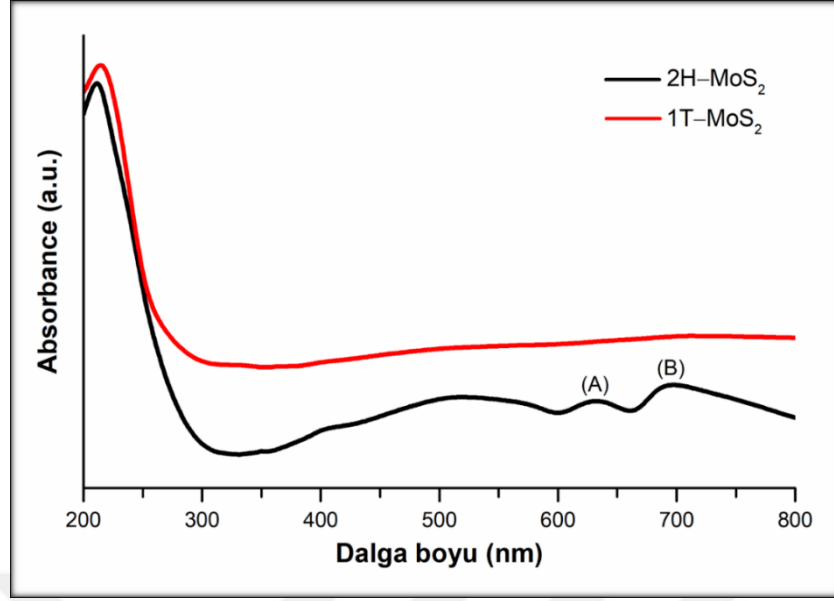
Kimyasal olarak eksfoliye edilmiş MoS₂ tabakalar, XRD, UV-GB, Raman, XPS ve TEM ile karakterize edilmiştir. MoS₂'ün kimyasal eksfoliasyonu XRD ve UV-GB yöntemleriyle karakterize edilmiştir. Şekil 3.2'de 2H-MoS₂ ve 1T-MoS₂'ye ait karakteristik kırınım piklerinde, ekfoliasyonun ardından bazı kırınım piklerinin genişlediği görülmektedir. Şekil 3.3'de görülen (002) kırınım piki için XRD spektrumunda, 2H-MoS₂'ye ait $2\theta=14.5^\circ$ 'deki karakteristik keskin (002) kırınım piki, eksfoliasyonun ardından 14.2° 'ye kaymıştır. Bantlardaki kayma, MoS₂ tabakalar arası mesafenin genişlediğini ve dolayısıyla eksfoliasyonun başarılı şekilde gerçekleştiğini göstermiştir (Acerce ve ark., 2015). Şekil 3.4'de gösterilen 2H-MoS₂'e ait UV spektrumunda, iki adet karakteristik ekzitonik A (630 nm) ve B (694 nm) bantları tespit edilmiştir. Saptanan UV bantları, MoS₂'ün düzenli yapıda olduğunu göstermiştir (Eda ve ark., 2011). Elde edilen karakteristik UV bantların, eksfoliasyon sonucunda kaybolması MoS₂'ün kristal yapısının 2H fazından 1T fazına dönüştüğünü ispatlamıştır.



Şekil 3.2. 2H-MoS₂ ve 1T-MoS₂ 'e ait XRD spektrumları

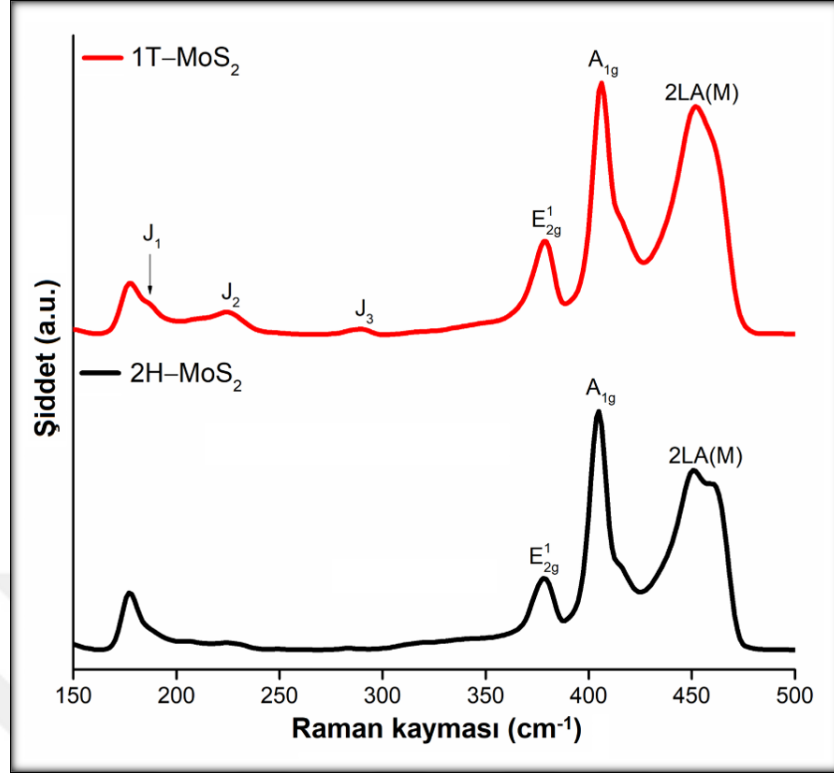


Şekil 3.3. 2H-MoS₂ ve 1T-MoS₂ 'e ait büyütülmüş XRD spektrumları



Şekil 3.4. 2H-MoS₂ ve 1T-MoS₂'e ait UV-GB spektrumları

Raman spektroskopisi, MoS₂'ün kristal yapısındaki değişimin karakterizasyonunda kullanılmıştır. Şekil 3.5'de 633 nm dalga boyuna sahip kırmızı lazer ışını ile uyarılma sonucu 2H-MoS₂ ve 1T-MoS₂'e ait elde edilen Raman spektrumları gösterilmiştir. 2H-MoS₂ 'e ait Raman spektrumunda, 380 ve 405 cm⁻¹'de iki adet karakteristik E_{2g} ve A_{1g} fonon pikleri tespit edilmiştir. Tespit edilen fonon pikleri, MoS₂ yüzeyi boyunca ve yüzeyden dışarı doğru olan titreşimlerden kaynaklanmaktadır. 450 cm⁻¹ civarında MoS₂'e ait karakteristik ikinci derece boylamsal akustik fonon 2LA(M) piki görülmektedir. Kimyasal eksfoliasyonun ardından, E_{2g}, A_{1g} ve 2LA(M) piklerinden herhangi birinde kayma gözlemlenmemiş ancak düşük frekanstaki raman kayması bölgesinde, J₁-J₃ fonon pikleri sırasıyla 187, 224 ve 289 cm⁻¹ 'de elde edilmiştir (Benson ve ark., 2018; Knirsch ve ark., 2015). Tespit edilen fonon pikleri, 2H fazındaki kristal yapının 1T fazına dönüştüğünü kanıtlamaktadır.

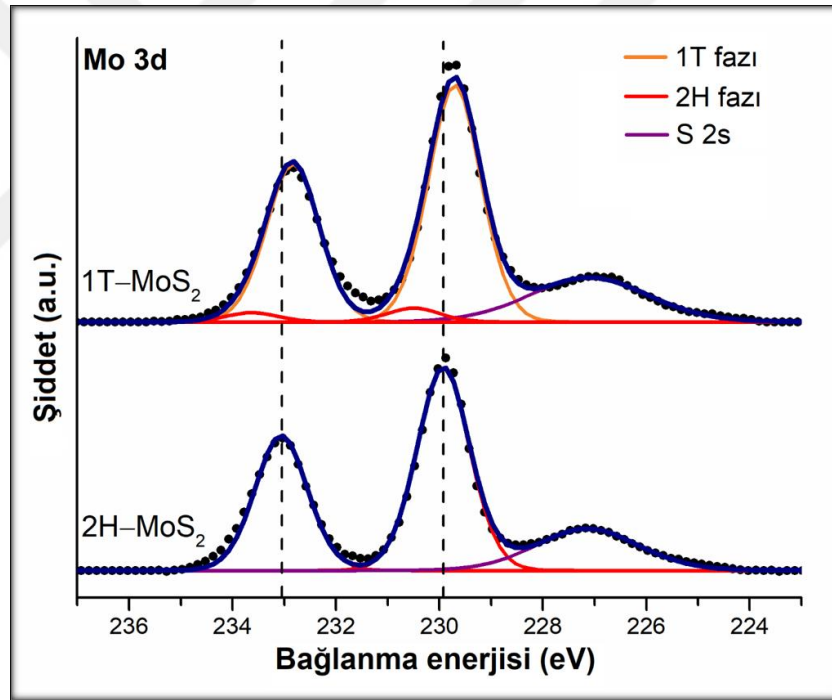


Şekil 3.5. 633 nm lazer ile uyarılması sonucu elde edilen 2H-MoS₂ ve 1T-MoS₂'e ait raman spektrumları

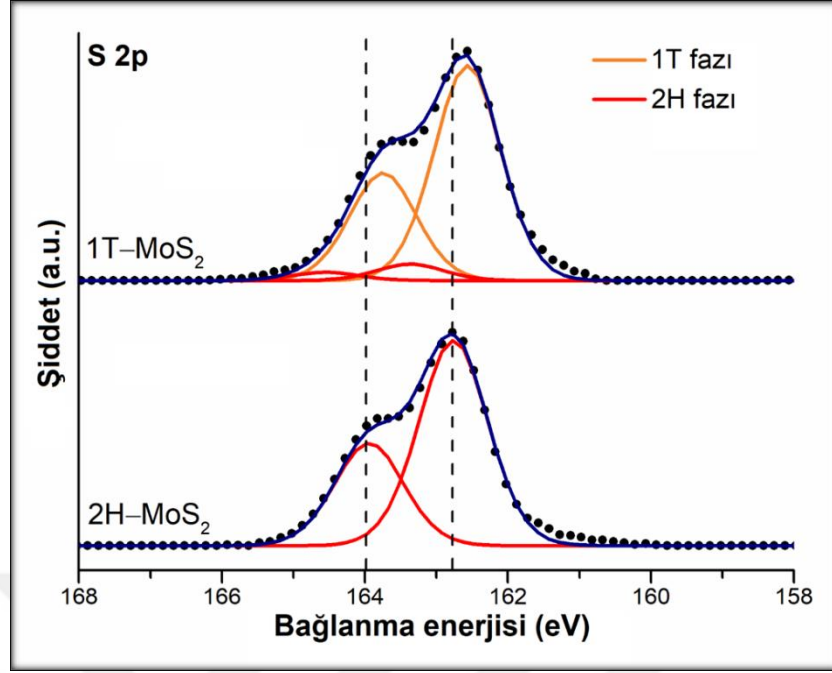
MoS₂ örneklerin yapısındaki kristal fazların yüzde oranları XPS analizi ile gerçekleştirilmiştir. Eksfoliasyon ile birlikte değişen 2H/1T faz oranı, Mo 3d ve S 2p çekirdeklerinden elde edilen XPS spektrumların detaylandırılması sonucu hesaplanmıştır (Şekil 3.6 ve 3.7). 2H-MoS₂ için 233.05 ve 229.92 eV 'da elde edilen keskin piklerin eksfoliasyonun ardından düşük bağlanma enerjilerine kayması (~25 meV), MoS₂ yapısında 2H ve 1T fazlarının birlikte bulunduğunu göstermiştir. Mo 3d çekirdek sinyalindeki 1T ve 2H kristal fazlarının bağlanma enerjileri farkı ~0.8 eV'dur. NaK metali varlığında gerçekleşen eksfoliasyon sonucu elde edilen Mo 3d çekirdek seviyesindeki yüksek çözünürlüklü XPS spektrumu incelendiğinde, MoS₂'e ait 1T kristal fazın oranı %94.5 olarak hesaplanmıştır.

MoS₂'nin NaK metali ile eksfoliasyonu sonucu yüksek oranda 1T fazının elde edilmesi, NaK alaşımının, Li, Na ve K metallerine göre daha etkili interkalasyon ajanı olduğunu göstermektedir. Zheng ve ark. (2014a), GMD'lerin eksfoliasyonunda Na

metalinin Li ve K metallerine göre daha güçlü interkalasyon ajanı olduğunu rapor etmişlerdir. Li metali ile MoS₂'ün eksfoliasyonunda, sönümlendirici ajan olarak genellikle su kullanılmaktadır. Suyun sönümlendirici ajan olarak kullanımı, MoS₂ yüzeyinde Mo metalinin oksidasyon ürünlerini (MoO₃ ve MoO₂) oluşturmakta ve buna bağlı olarak düşük 1T kristal fazı elde edilmektedir. Etkili eksfoliasyon ve kristal faz değişimi için, interkalasyon ajanlarının bulunduğu ortamdaki dispersiyonu önemli bir parametredir. NaK metal alaşımının oda sıcaklığındaki dispersiyon kabiliyeti, Na ve K metallerine göre daha yüksek olup, MoS₂ tabakların arasına etkili biçimde interkale olduğu gözlemlenmiştir. Elde edilen parametreler, 1T fazında MoS₂'ün hazırlanmasında, NaK metal alaşımının etkili bir interkalasyon ajanı olduğunu ispatlamıştır.

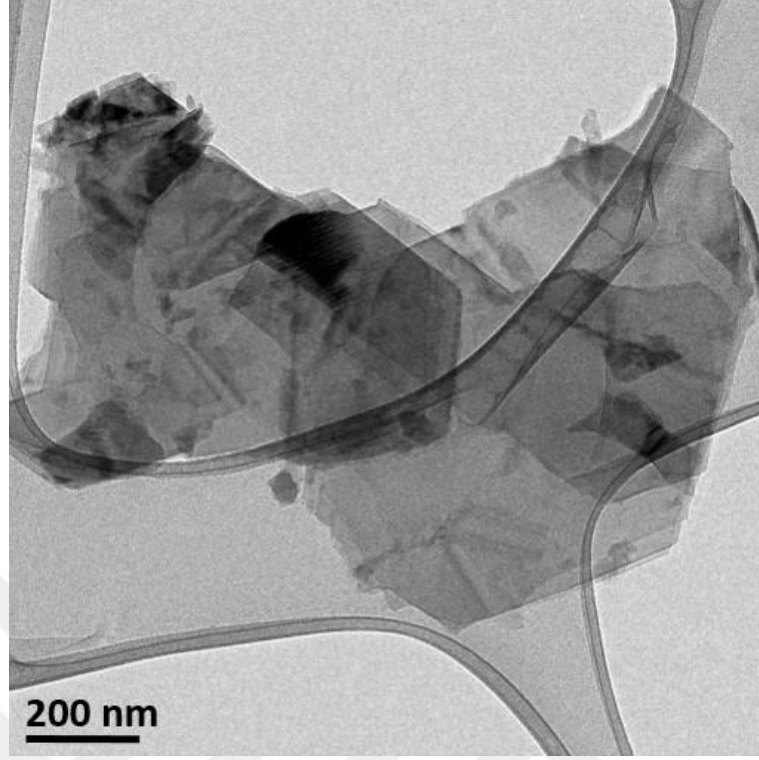


Şekil 3.6. 2H-MoS₂ ve 1T-MoS₂'e ait Mo 3d çekirdek seviyesinde elde edilen XPS spektrumları

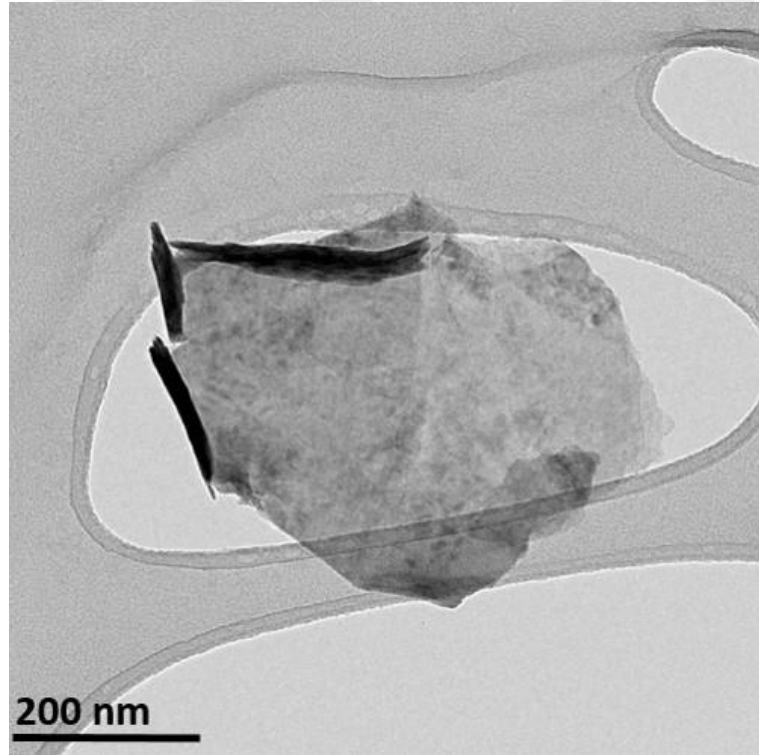


Şekil 3.7. 2H-MoS₂ ve 1T-MoS₂'e ait Mo 3d çekirdek seviyesinde elde edilen XPS spektrumları

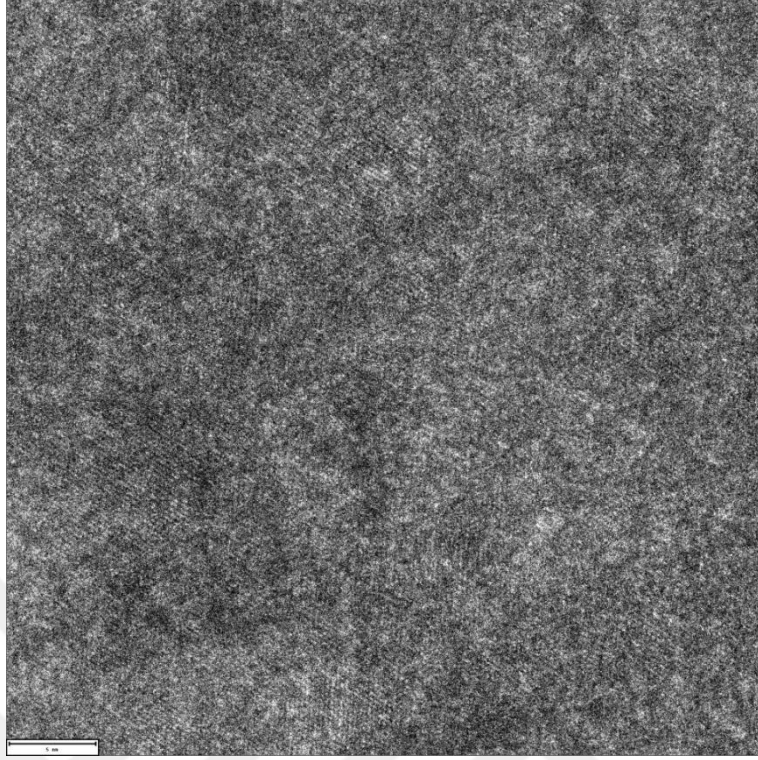
2H-MoS₂ ve 1T-MoS₂'ün morfolojik yapıları TEM ile karakterize edilmiştir. 2H-MoS₂'ün TEM görüntüsünde çoklu tabakaya sahip mikron boyuta uzanan MoS₂ tabakalar gözlenmiştir. 2H-MoS₂'ün eksfoliasyonun ardından, birkaç tabaka kalınlığına sahip 600 nm'ye kadar uzanan 1T-MoS₂ nanoplakalar gözlenmiştir (Şekil 3.8 ve 3.9). 1T-MoS₂'ün kristal yapısındaki düzenli form yüksek çözünürlüklü geçirimli elektron mikroskobu (HR-TEM) yöntemi kullanılarak görüntülenmiştir (Şekil 3.10). 1T-MoS₂'ün kristalografik yapısı, seçili alan elektron difraksiyon (SAED) tekniği ile ispatlanmıştır (Şekil 3.11). Elde edilen örgü dizilimi ve aralıkları, MoS₂'ün 1T kristal fazı için günümüze kadar yapılan çalışmalarda belirtilen değerler ile uyumlu olduğu tespit edilmiştir (Fang ve ark., 2018; Naumov ve ark., 2013).



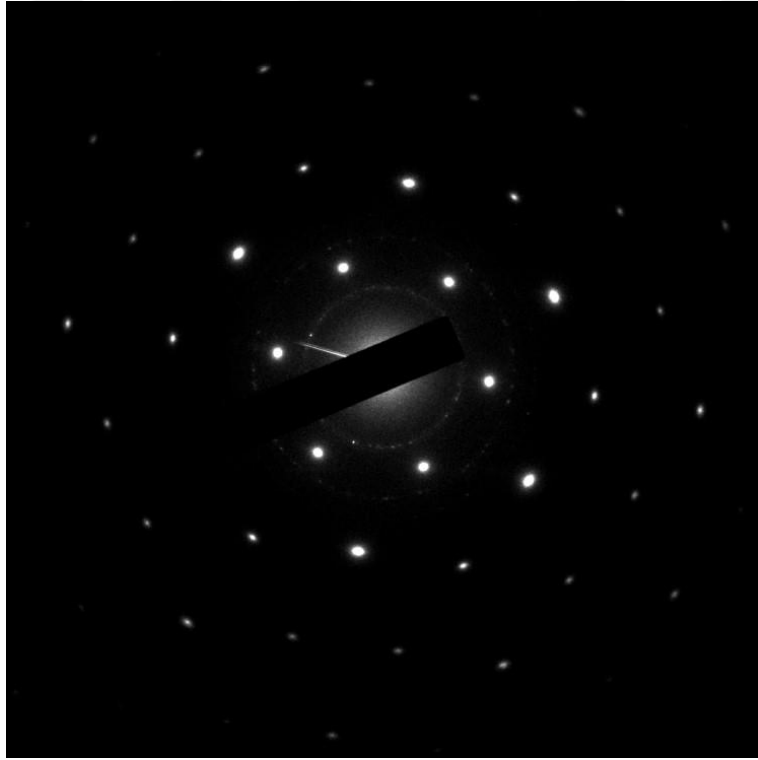
Şekil 3.8. 2H-MoS₂'e ait TEM görüntüsü



Şekil 3.9. 1T-MoS₂'e ait TEM görüntüsü



Şekil 3.10. 1T-MoS₂'e ait HR-TEM görüntüsü

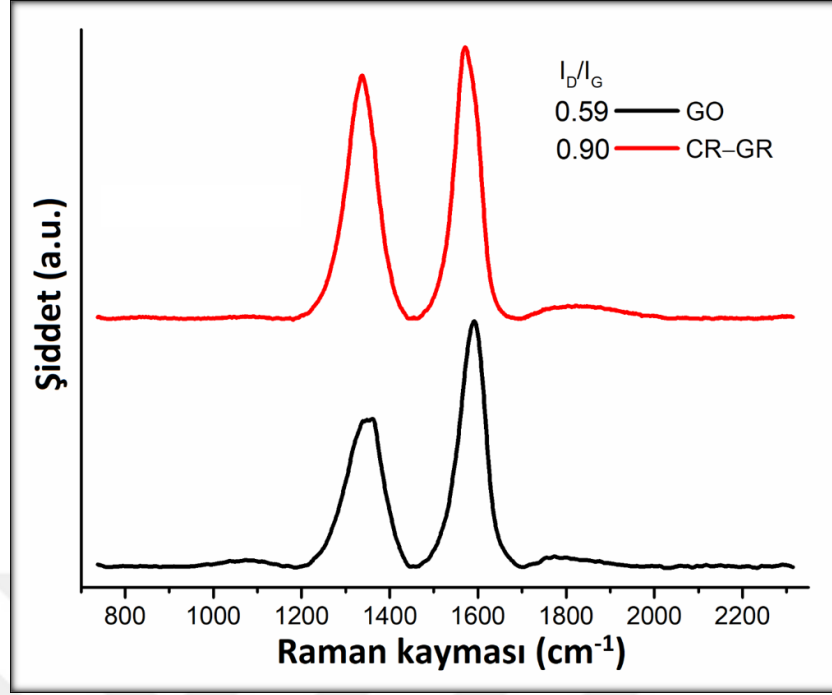


Şekil 3.11. 1T-MoS₂'e ait SAED kırınım deseni

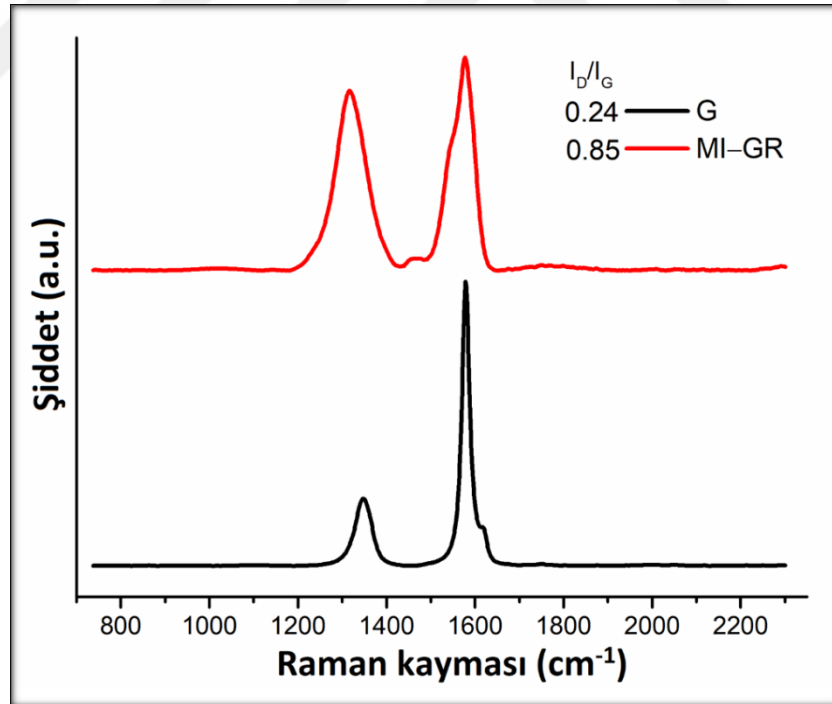
3.1.2. MI-GR ve CR-GR'nin Karakterizasyonu

Metal interkalasyon yöntemiyle hazırlanan grafen (MI-GR) ile kimyasal sentez yöntemiyle hazırlanan grafen'in (CR-GR) yapı ve yüzey karakterizasyonu, Raman, XPS ve TEM ile gerçekleştirilmiştir. Grafen örneklerin yapı bozuklukları ve kusurları Raman spektroskopisi kullanılarak incelenmiştir. Şekil 3.12 ve 3.13'de grafit, grafen oksit (GO) ve grafenlerin karakteristik D ve G bantları gösterilmiştir. İki boyutlu karbon formunda D bandı, halkalı yapıdaki kusurları ve düzensizliği gösterirken, G bandı sp^2 hibritleşmesi yapan bölgenin varlığını göstermektedir. Grafen ve grafen türevi materyallerde, D ve G bantların sinyalleri oranı (I_D/I_G) ise, yapıdaki kusur ve bozukluk derecesini ve sp^2 hibritleşmesine sahip bölgenin alanını ifade etmektedir (Dresselhaus ve ark., 2010; Stankovich ve ark., 2007). Grafit için D ve G bantları 1348 and 1578 cm^{-1} 'de gözlemlenmiştir. MI-GR için D bandı, düşük dalga sayısı bölgesine doğru kayarak 1317 cm^{-1} 'de, G bandı önemli bir değişikliğe uğramadan 1577 cm^{-1} 'de gözlemlenmiştir. Grafit'in eksfoliasyonu sonucunda I_D/I_G oranı 0.24'ten 0.85'e yükselmiştir. Elde edilen Raman sonuçları, uyguladığımız eksfoliasyonun başarılı olduğunu ispatlamıştır.

GO ve CR-GR için ise D bantları 1350 ve 1339 cm^{-1} , G bantları 1592 cm^{-1} ve 1570 cm^{-1} 'de gözlemlenmiştir. GO'nun kimyasal olarak indirgenmesinin ardından G bandı daha düşük dalga sayısı bölgesine kayarak 1570 cm^{-1} 'de gözlemlenmiştir. G bandındaki kayma, yapıdaki sp^2 hibritleşmesi yapan karbon atomları oranının artışıyla kaynaklanmıştır. CR-GR için I_D/I_G oranı GO'ya göre artarak 0.59'dan 0.9'a yükselmiştir. Elde edilen Raman sonuçları, GO'nun yüzeyindeki oksijen içeren fonksiyonel grupların büyük çoğunluğunun indirgenerek yapıdan uzaklaştığını ispatlamıştır.

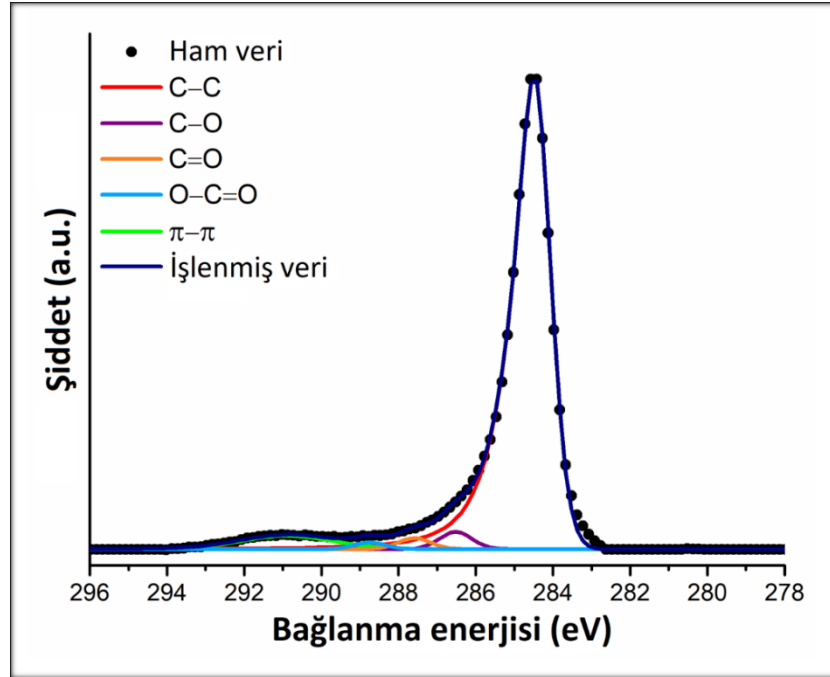


Şekil 3.12. GO ve CR-GR'e ait Raman spektrumları

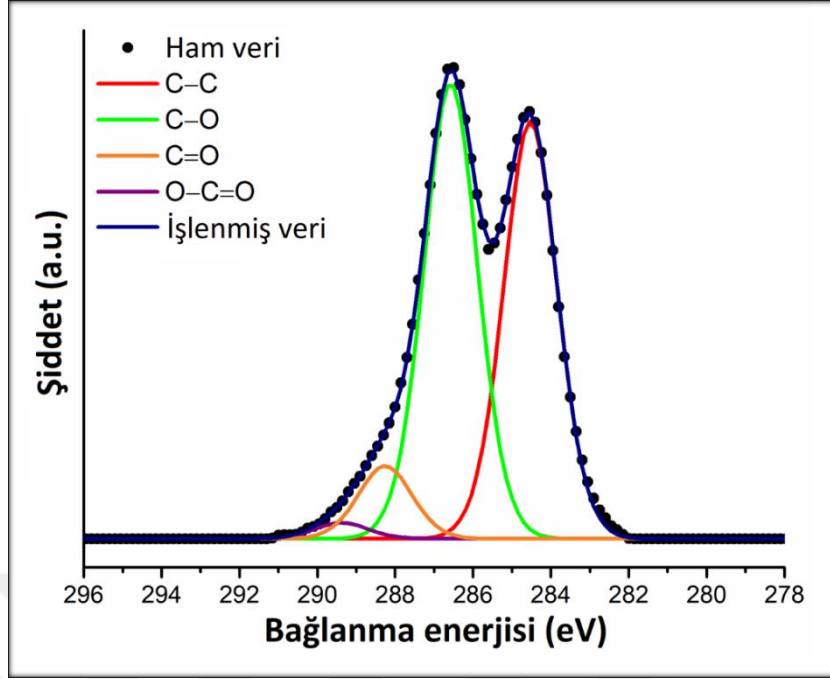


Şekil 3.13. G ve MI-GR'e ait Raman spektrumları

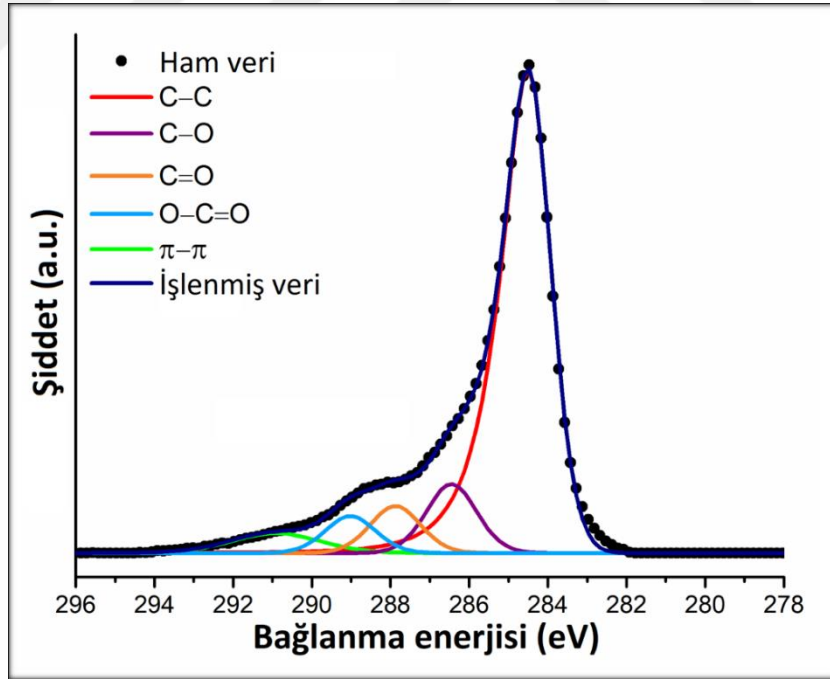
Hazırlanan grafen yüzeylerin kimyasal içerikleri, fonksiyonel grupları ve C/O oranı XPS yöntemi kullanılarak belirlenmiştir. Şekil 3.14-17’de, G, GO, CR-GR ve MI-GR’e ait C1s çekirdek seviyesindeki yüksek çözünürlüklü XPS spektrumları ve genel tarama XPS spektrumları Şekil 3.18 ve 3.19’de gösterilmiştir. Elde edilen yüksek çözünürlüklü XPS spektrumlarında, yüzeydeki fonksiyonel gruplara ait komponentler belirtilmiştir. MI-GR’e ait XPS verileri sonucunda, %94.5 gibi yüksek oranda grafitik karbon (C=C)’a ait pik ve düşük miktarda hidroksil (C-OH), karbonil (C=O) ve karboksil (O-C=O) gibi oksijen içeren fonksiyonel gruplara ait pikler görülmüştür (Çizelge 3.1). Yüksek C/O (19.2) oranına sahip MI-GR için elde edilen sonuçlar, önerilen metal interkalasyon yönteminin MI-GR’nin eksfoliasyonunda başarılı yöntem olduğunu göstermiştir. Ayrıca, CR-GR ile GO’nun C/O oranları birbiriyle kıyaslandığında, CR-GR’nin daha yüksek C/O oranına sahip olduğu tespit edilmiştir. C/O oranının yüksek olmasının sebebi, kimyasal indirgeme basamağı sonucunda GO’nun yüzeyinden oksijen içeren fonksiyonel grupların büyük çoğunluğunun uzaklaşmasından kaynaklanmıştır. CR-GR için elde edilen % C=C bağ oranı, GO ile kıyaslandığında %45.8’den %69.7’ye yükseldiği tespit edilmiştir. Elde edilen sonuçlar, GO’nun başarılı şekilde indirgenerek CR-GR’e dönüştüğünü göstermiştir.



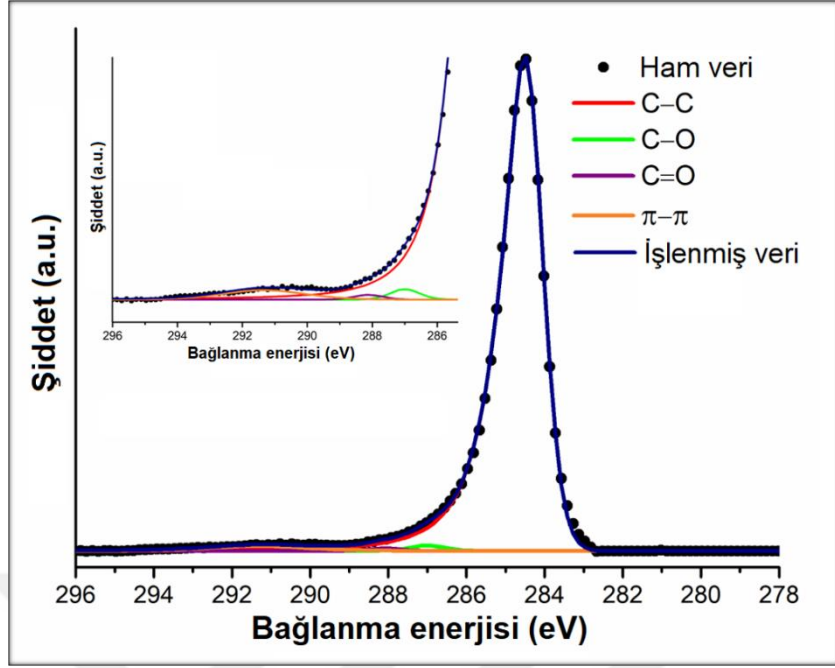
Şekil 3.14. Grafite ait C 1s çekirdek seviyesinde elde edilen yüksek çözünürlüklü XPS spektrumu



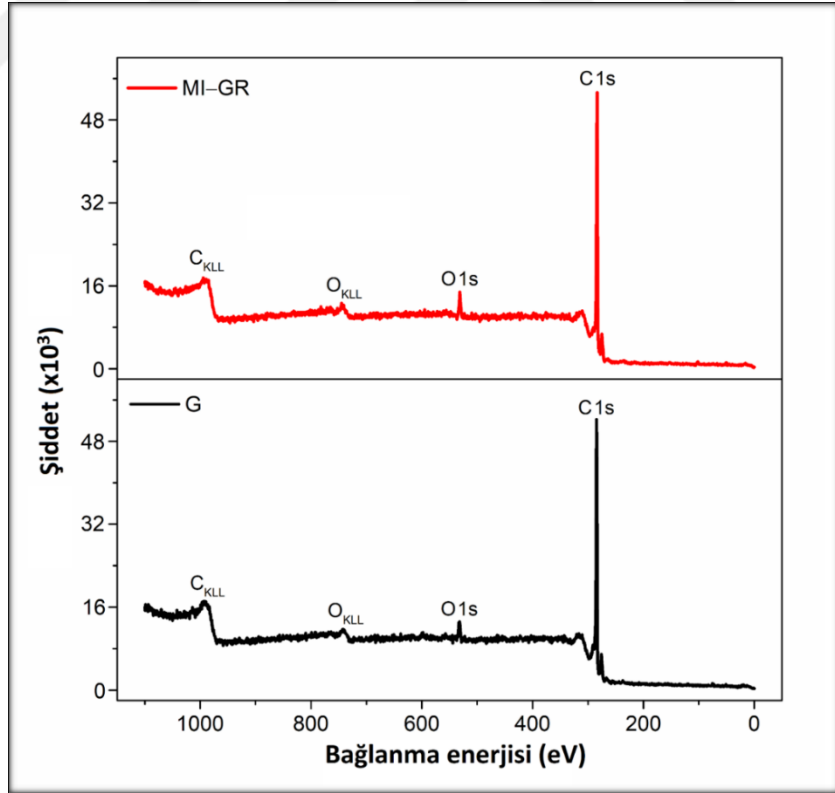
Şekil 3.15. GO'e ait C 1s çekirdek seviyesinde elde edilen yüksek çözünürlüklü XPS spektrumu



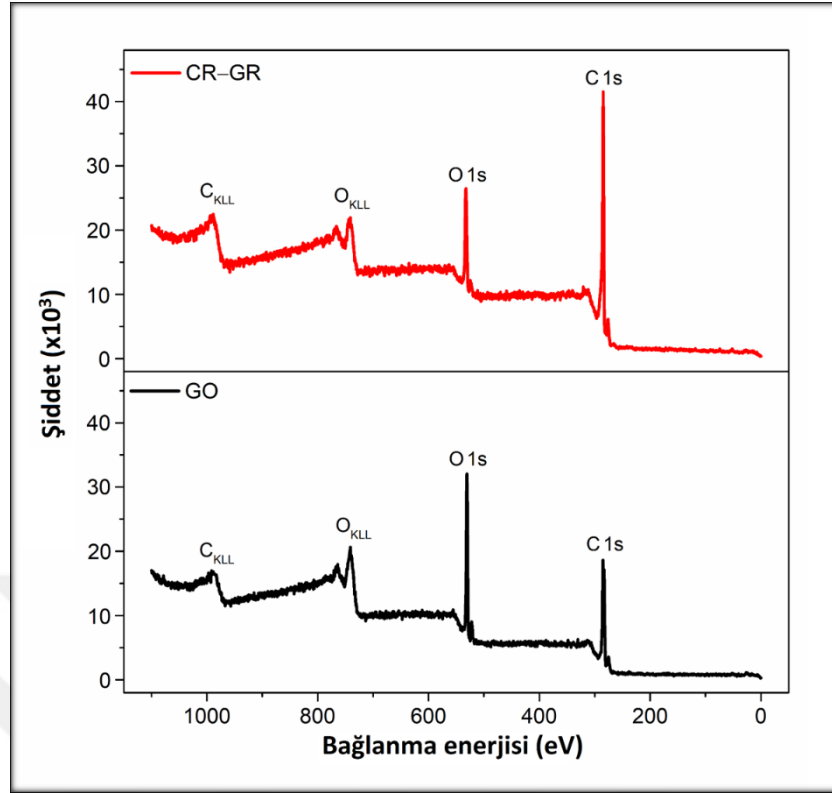
Şekil 3.16. CR-GR'e ait C 1s çekirdek seviyesinde elde edilen yüksek çözünürlüklü XPS spektrumu



Şekil 3.17. MI-GR'e ait C 1s çekirdek seviyesinde elde edilen yüksek çözünürlüklü XPS spektrumu



Şekil 3.18. G ve MI-GR'e ait genel tarama XPS spektrumu

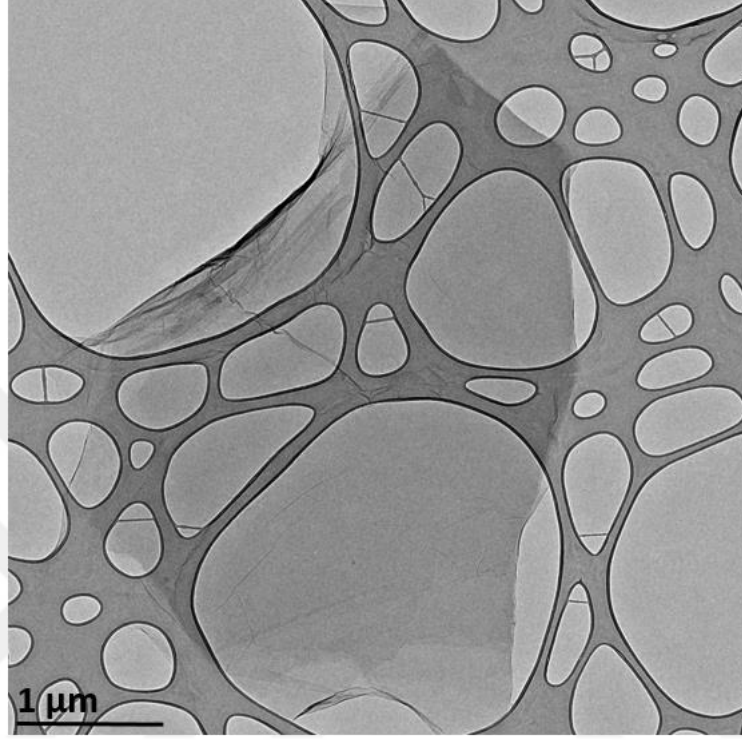


Şekil 3.19. GO ve CR-GR'e ait genel tarama XPS spektrumu

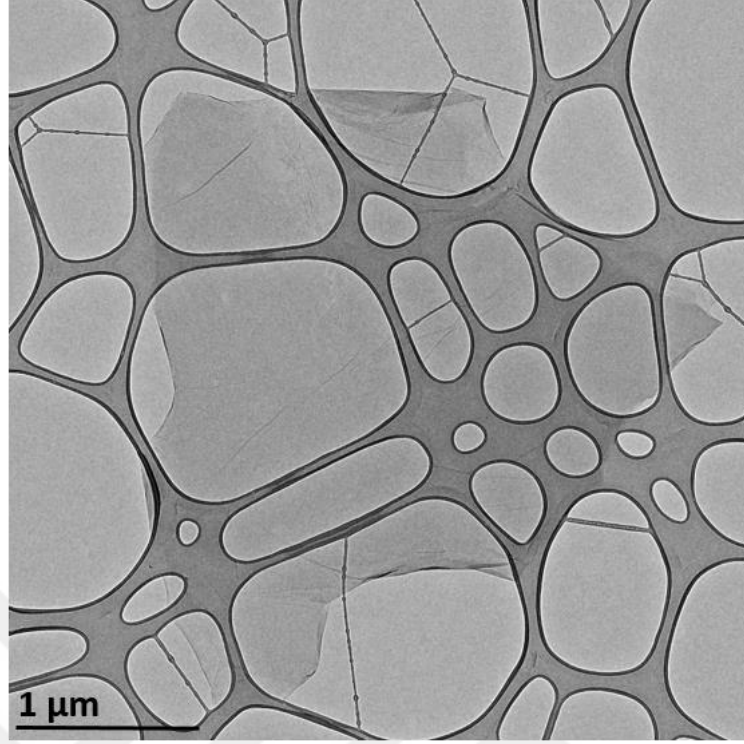
Çizelge 3.1. Grafen örneklerine ait C 1s çekirdek seviyesi için elde edilen yüksek çözünürlüklü XPS spektrumları sonuçları

Örnek	C/O oranı	Çekirdek seviyesi	Komponent	Komponent Oranı (%)	Bağlanma Enerjisi (eV)
G	16.3	C 1s	C=C	86.21	284.5
			C-O	3.23	286.5
			C=O	2.08	287.6
			O-C=O	1.28	288.8
			π - π	7.19	290.9
GO	2.6	C 1s	C=C	45.77	284.5
			C-O	45.38	286.6
			C=O	7.43	288.3
			O-C=O	1.41	289.4
			π - π	-	-
CR-GR	5.3	C 1s	C=C	69.73	284.5
			C-O	11.08	286.5
			C=O	7.58	287.8
			O-C=O	5.96	289.0
			π - π	5.66	290.9
MI-GR	19.9	C 1s	C=C	95.70	284.5
			C-O	1.08	287.0
			C=O	0.49	288.1
			O-C=O	-	-
			π - π	2.73	291.3

Hazırlanan grafen numunelerinin morfolojik yapıları TEM ile karakterize edilmiştir. Elde edilen TEM görüntülerinde, birkaç mikrometre genişliğine sahip CR-GR ve MI-GR nanotabakalar gözlemlenmiştir (Şekil 3.20-21).



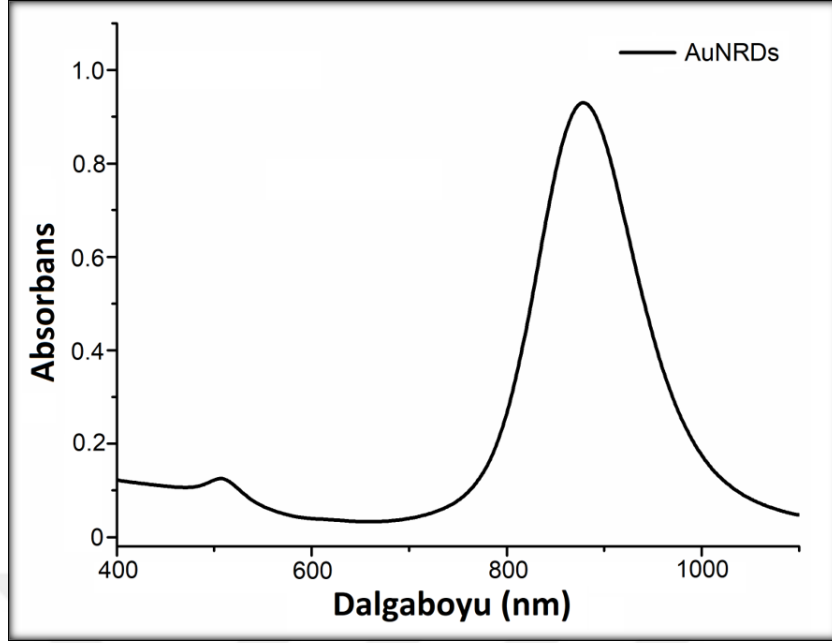
Şekil 3.20. CR-GR'e ait TEM görüntüsü



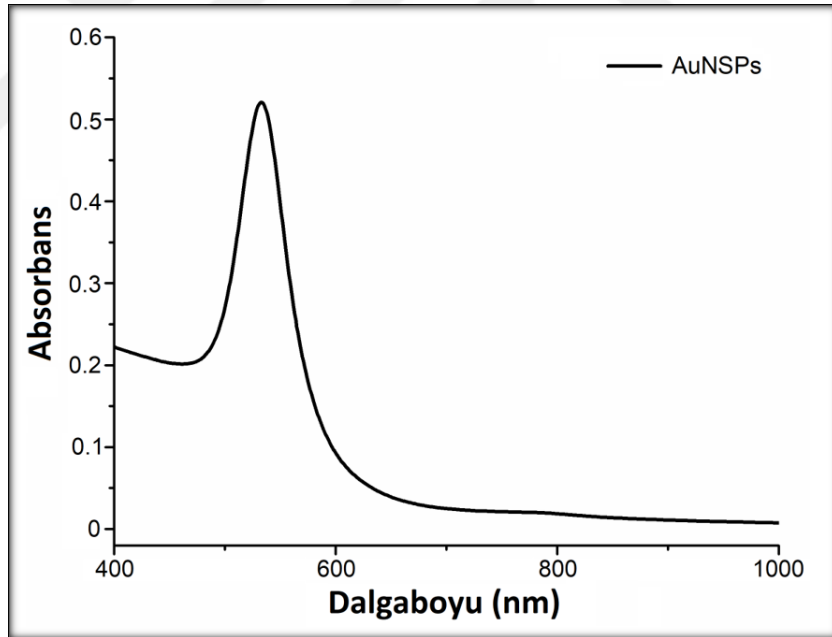
Şekil 3.21. MI-GR'e ait TEM görüntüsü

3.1.3. Altın Nanoküre ve Nanoçubukların Karakterizasyonu

Tek kristal AuNSPs ve AuNRDs, UV-GB ve TEM ile karakterize edilmiştir. Yüksek plazmonik özellik gösteren altın nanoçubukların UV-GB spektrumunda, lokalize yüzey plazmon resonans (LSPR) olarak adlandırılan iki adet karakteristik UV bantlarının varlığı tespit edilmiştir. Şekil 3.22'de, enine (507 nm) ve boyuna (880 nm) LSPR bantları gözlemlenmiştir (Ye ve ark., 2012; Ye ve ark., 2013). Bantların sinyalleri arasındaki oran, hazırlanan nanoçubukların boyutları ve çapları hakkında bilgi vermektedir. AuNRDs'e ait LSPR bantlarının sinyalleri arasındaki oranın 7.2 olarak bulunması, hazırlanan AuNRDs'nin uzun yapıda olduğunu göstermektedir. AuNSPs'e ait UV spektrumunda 532 nm'de keskin bir sinyal gözlemlenmiştir (Şekil 3.23).

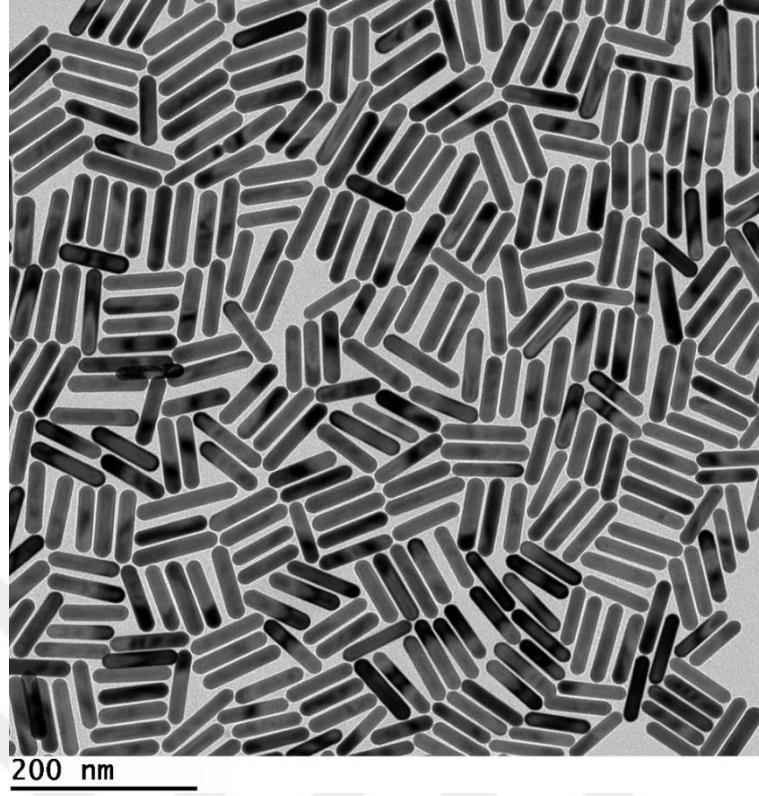


Şekil 3.22. Hazırlanan altın nanoçubukların UV-GB spektrumu

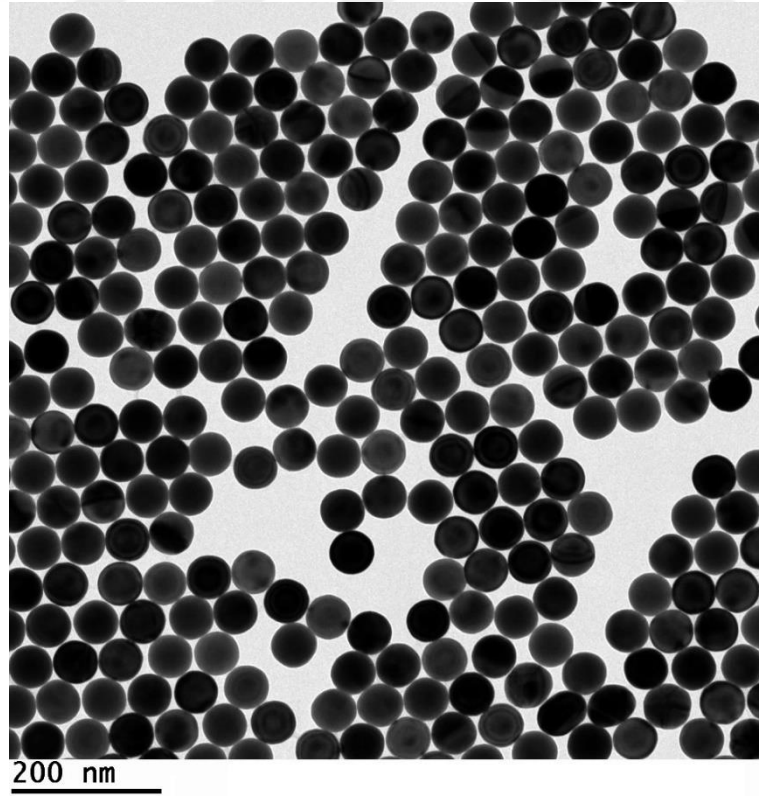


Şekil 3.23. Hazırlanan altın nanokürelerin UV-GB spektrumu

Şekil 3.24 ve 3.25’de homojen ve dispers yapıda tarafımızca hazırlanan AuNSPs ve AuNRDs’lerin TEM görüntüleri gösterilmektedir. Elde edilen TEM görüntülerinde, AuNRDs’lerin ortalama uzunlukları 76 ± 9 nm, AuNSPs’lerin ortalama boyutları 55 ± 3 nm olarak hesaplanmıştır.



Şekil 3.24. Hazırlanan altın nanoçubukların TEM görüntüsü



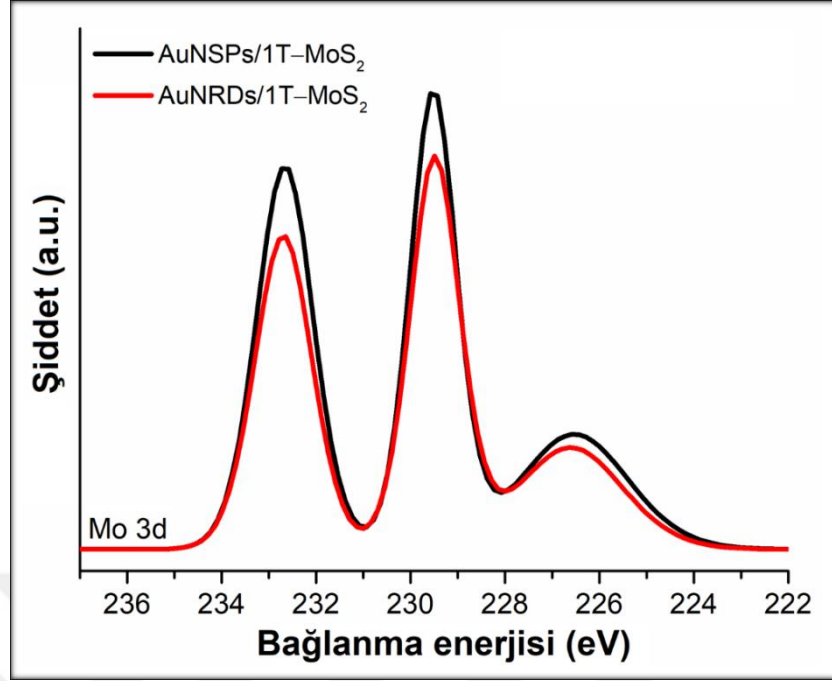
Şekil 3.25. Hazırlanan altın nanokürelerin TEM görüntüsü

3.2. Doksorubisin'in Miktar Tayini İçin Geliştirdiğimiz Elektrokimyasal Sensör Çalışmaları

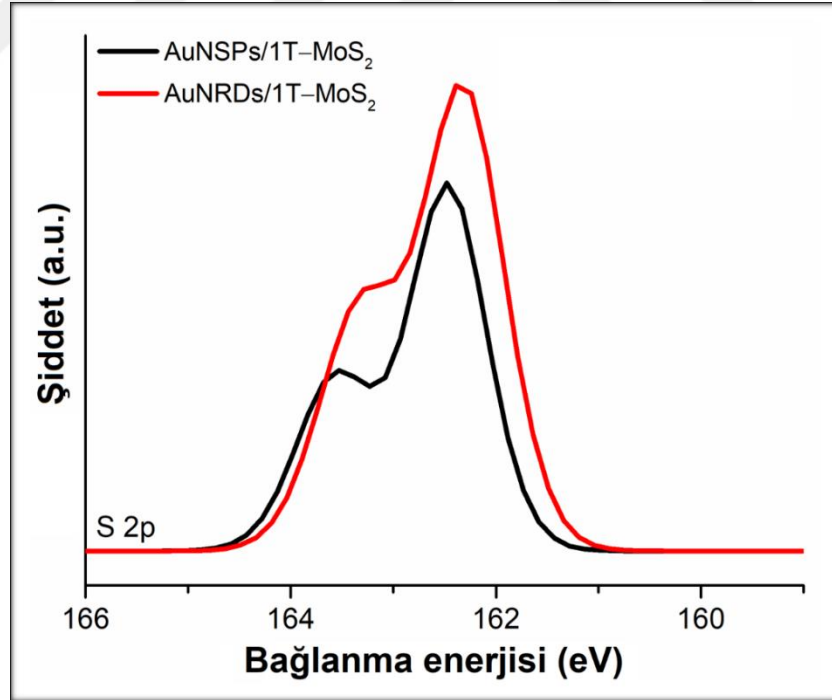
Tez çalışmamızın ikinci bölümünde, hazırladığımız 1T-MoS₂ ve altın nanoparçacıklar ile SPE yüzeyler modifiye edilerek doksorubisin'in biyolojik sıvılardan analizi için elektrokimyasal nanosensörler tarafımızca geliştirilmiştir. Hazırladığımız elektrokimyasal nanosensörlerin yüzeyleri spektroskopik ve mikroskopik yöntemler ile karakterize edilmiştir. Elektrokimyasal sensörleri oluşturan nanomateriyallerin elektrokimyasal aktiviteleri incelenmiş ve biyolojik sıvılardan doksorubisin'in analizi gerçekleştirilmiştir.

3.2.1. MoS₂ Temelli Sensörlerin Yüzey Karakterizasyonu

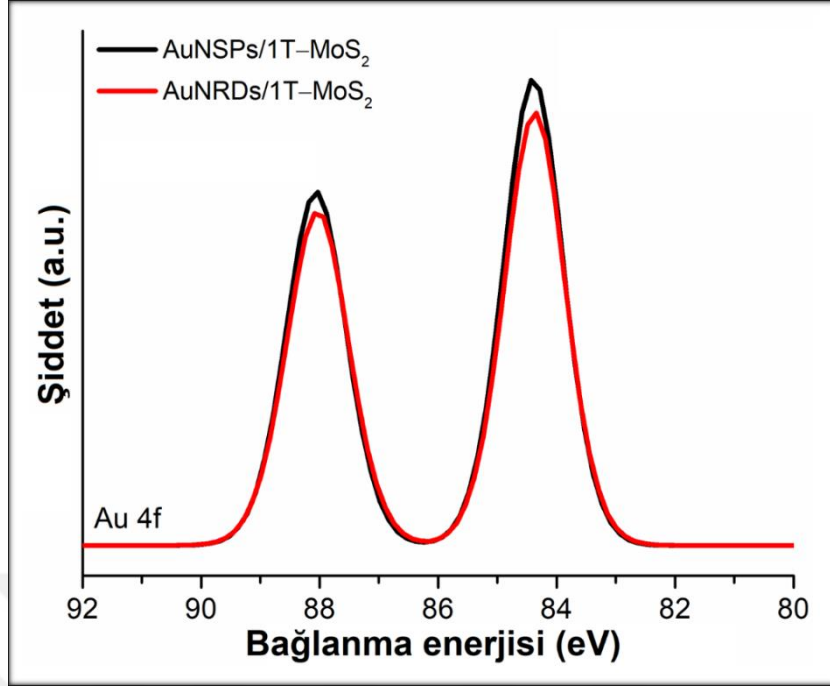
Hazırlanan 1T-MoS₂ ve altın nanoyapıların SPE elektrotlar yüzeyindeki modifikasyonu XPS ve SEM ile incelenmiştir. Şekil 3.26 – 3.28'de altın nanoyapıların MoS₂ yüzeyine modifikasyonunu gösteren yüksek çözünürlüklü XPS spektrumları gösterilmiştir. Şekil 3.26'da gösterilen Mo 3d orbitaline ait XPS çekirdek seviyesi spekturumunda, 229.5 ve 232.7 eV'da Mo 3d_{5/2} ve Mo 3d_{3/2}'ye ait iki karakteristik bant gözlemlenmiştir. S 2p orbitaline ait XPS spektrumunda, S 2p_{3/2} ve S 2p_{1/2}'e ait bağlanma enerjileri 162.3 ve 163.3 eV olarak belirlenmiştir (Şekil 3.27). Elde edilen Mo ve S'e ait bağlanma enerjileri, günümüze kadar yapılmış çalışmaların elde edilen sonuçlarla kıyaslandığında birbiriyle uyumlu olduğu görülmüştür. Altın nanoparçacıkların MoS₂ yüzeyine dekorasyonu sonucunda, MoS₂'ün kristal yapısında herhangi bir değişiklik gözlemlenmemiştir (Ganguly ve ark., 2018; Shi ve ark., 2013). Şekil 3.28'de, altın nanoparçacıkların 1T-MoS₂ yüzeyine başarılı şekilde modifikasyonunu gösteren Au 4f_{5/2} (88 eV) ve Au 4f_{7/2} (84.4 eV) bantları gösterilmiştir. Elde edilen SEM görüntüleri, SPE elektrotlar üzerine 1T-MoS₂ tabakaların ve altın nanoparçacıkların modifiye edildiğini göstermiştir (Şekil 3.29-31). Şekil 3.30 ve 3.31'de homojen yapıdaki AuNSPs ve AuNRDs'lerin, 1T-MoS₂ yüzey üzerine dekorasyonu açık bir şekilde görülmektedir (Şekil 3.30 ve 3.31).



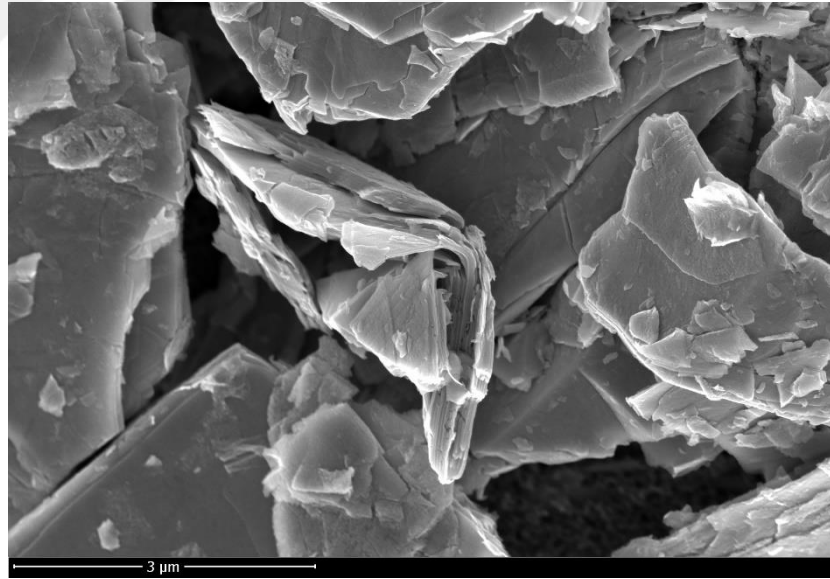
Şekil 3.26. AuNSPs/1T-MoS₂/SPE ve AuNRDs/1T-MoS₂/SPE yüzeylerin Mo 3d çekirdek seviyesinde elde edilen yüksek çözünürlüklü XPS spektrumları



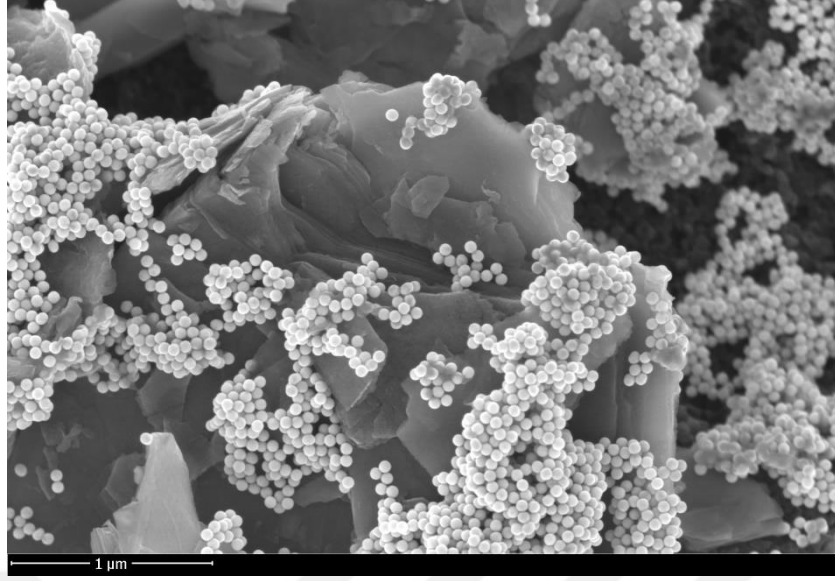
Şekil 3.27. AuNSPs/1T-MoS₂/SPE ve AuNRDs/1T-MoS₂/SPE yüzeylerin S 2p çekirdek seviyesinde elde edilen yüksek çözünürlüklü XPS spektrumları



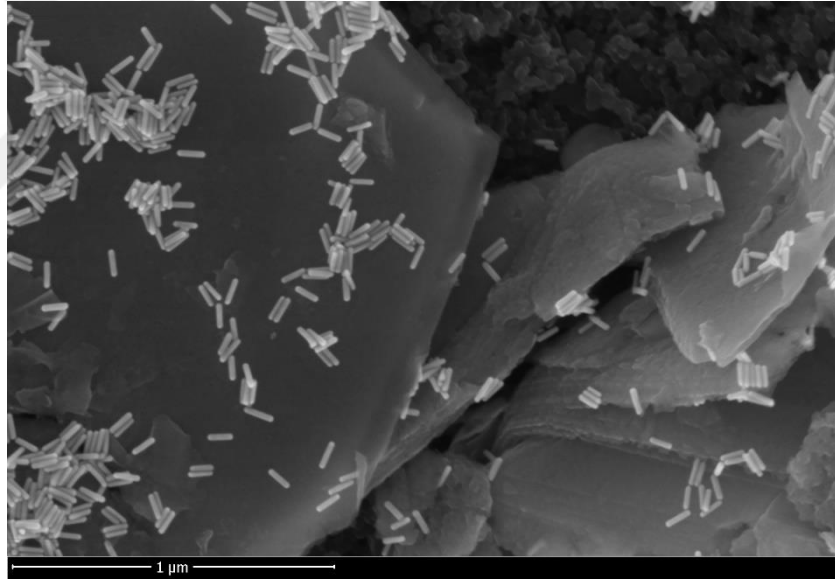
Şekil 3.28. AuNSPs/1T-MoS₂/SPE ve AuNRDs/1T-MoS₂/SPE yüzeylerin Au 4f çekirdek seviyesinde elde edilen yüksek çözünürlüklü XPS spektrumları



Şekil 3.29. 1T-MoS₂/SPE yüzeye ait SEM görüntüsü



Şekil 3.30. AuNSPs/1T-MoS₂/SPE yüzeye ait SEM görüntüsü

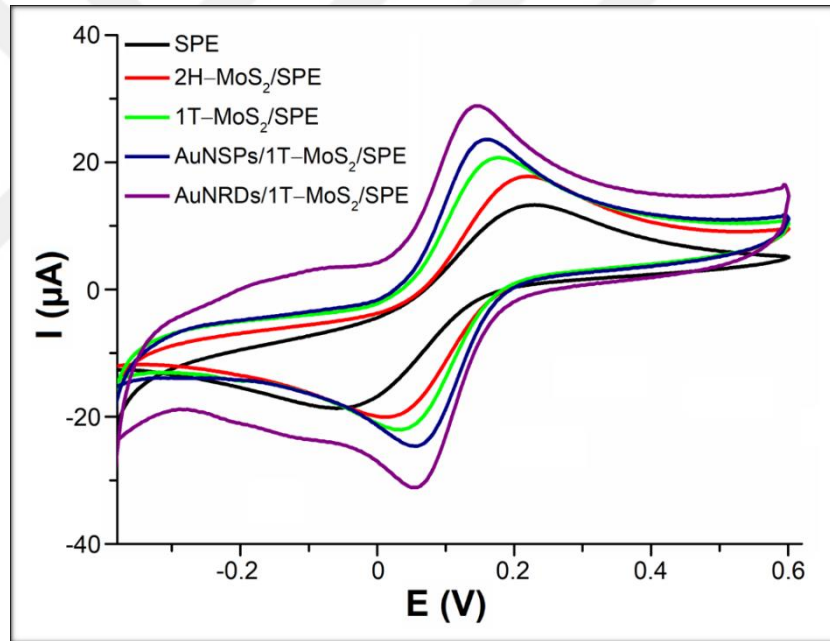


Şekil 3.31. AuNRDs/1T-MoS₂/SPE yüzeye ait SEM görüntüsü

3.2.2. MoS₂ Temelli Sensörlerin Elektrokimyasal Karakterizasyonu

Hazırlanan farklı MoS₂ temelli sensörlerin elektrokimyasal açıdan aktivitesinin araştırılması için, DV ve elektrokimyasal impedans spektroskopisi (EIS) kullanılmış ve sensör yüzeylerin elektron transfer özellikleri standart referans bir redoks molekülü olan potasyum ferrisiyanür çözelti içerisinde incelenmiştir. Tarafımızca geliştirilen

elektrokimyasal sensörlerin heterojen elektron transfer (HET) hızları incelenerek sensörlerin elektrokatalitik performansları saptanmıştır. Redoks molekülünün anodik ve katodik pik potansiyelleri arasındaki farklar (ΔE_p) incelenmiştir. ΔE_p değerinin küçük olması, sensör materyalin yüksek HET hızı ve elektrokatalitik performansa sahip olduğunu göstermektedir (Rohaizad ve ark., 2017). Tez çalışmamız kapsamında tarafımızca geliştirdiğimiz AuNRDs/1T-MoS₂/SPE'nin, diğer geliştirilen sensörler ile karşılaştırıldığında, en yüksek HET hızına ve yüksek elektrokimyasal performansa sahip olduğu tespit edilmiştir (Şekil 3.32). Geliştirdiğimiz elektrokimyasal sensörlerin elektron transfer kabiliyetleri, HET hız sabitleri (k°) hesaplanarak belirlenmiştir. AuNRDs/1T-MoS₂/SPE'nin geliştirdiğimiz diğer elektrokimyasal sensörlere kıyasla daha yüksek k° değerine sahip olduğu gözlemlenmiştir (Çizelge 3.2).



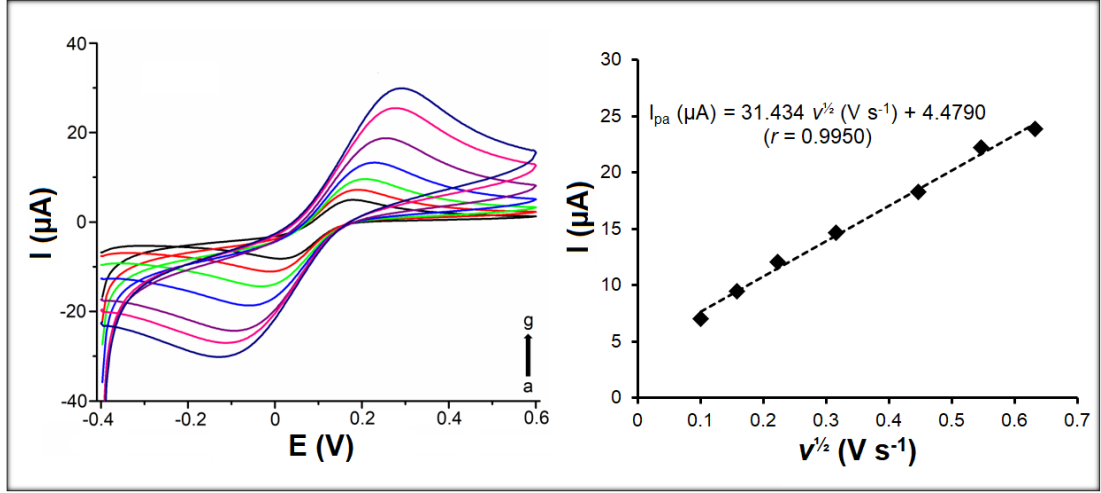
Şekil 3.32. MoS₂ temelli sensörlerin 0.1 M KCl içeren 5 mM $Fe(CN)_6^{3-/4-}$ çözelti içerisinde elde edilen dönüşümlü voltamogramları

Çizelge 3.2. MoS₂ temelli sensörlerin $Fe(CN)_6^{3-/4-}$ redoks çözelti içerisindeki elektrokimyasal karakterizasyon sonucunda elde edilen kinetik parametreler

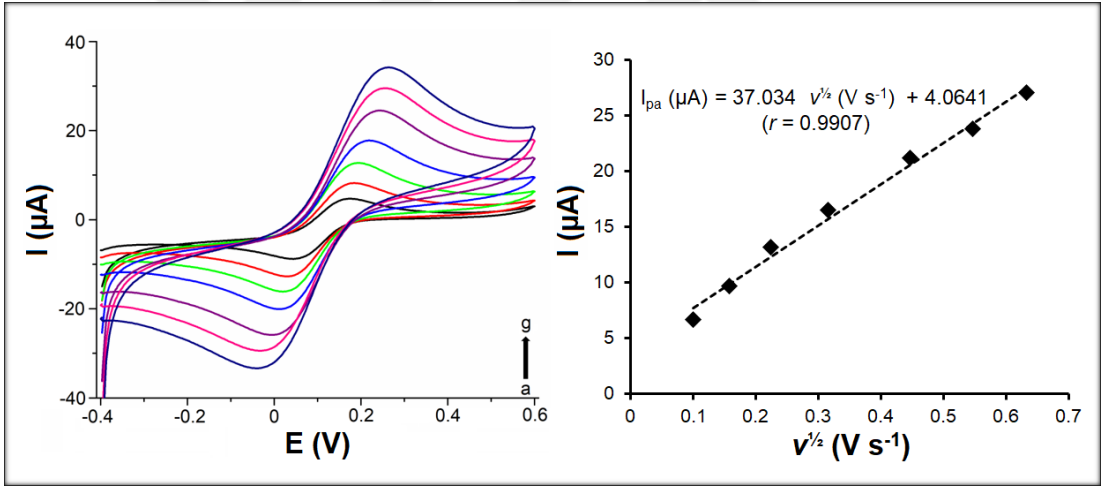
Sensörler	ΔE_p (mV)	k°	Elektroaktif alan (mm ²)
SPE	249	8.15×10^{-4}	42.40
2H-MoS ₂ /SPE	186	1.45×10^{-3}	49.90
1T-MoS ₂ /SPE	125	2.51×10^{-3}	58.60
AuNSPs/1T-MoS ₂ /SPE	95	5.83×10^{-3}	70.80
AuNRDs/1T-MoS ₂ /SPE	80	7.50×10^{-3}	75.60

* k° değerleri Nicholson yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır.

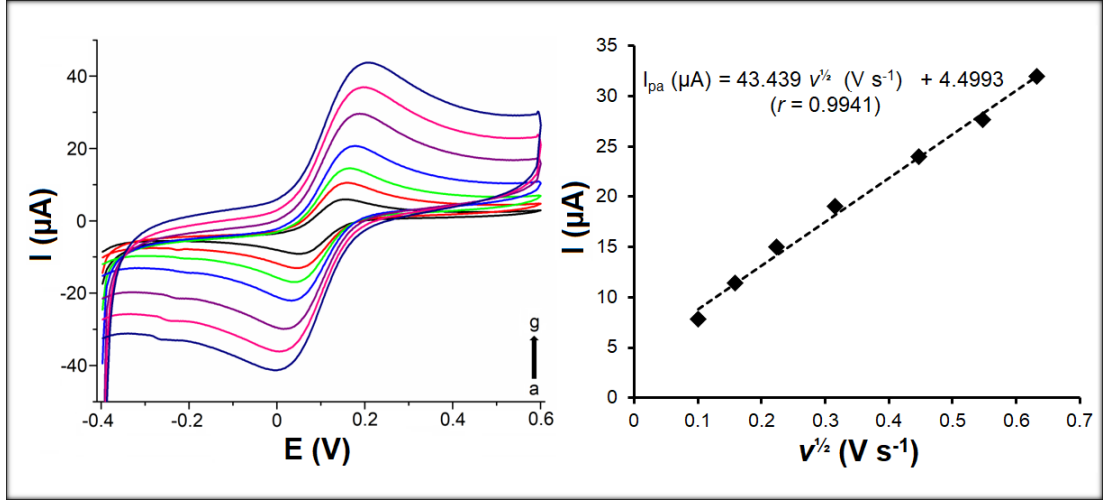
Geliştirdiğimiz elektrokimyasal sensörlerin elektroaktif yüzey alanları potasyum ferrisiyanür redoks çözelti içerisinde Randles-Sevcik eşitliği kullanılarak hesaplanmıştır (Bard ve ark., 2001). Şekil 3.33-3.37’de gösterilen dönüşümlü voltamogramlarda, tarama hızının artışına karşı redoks prob molekülün sinyalindeki artış incelenmiştir. Randles-Sevcik eşitliğinde, potasyum ferrisiyanür için difüzyon katsayısı $7.6 \times 10^{-6} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$ ve transfer olan elektron sayısı 1 olarak kullanılmıştır. Çizelge 3.2’de görüldüğü üzere, AuNRDs/1T-MoS₂/SPE’in elektroaktif yüzey alanı 75.6 mm² olarak hesaplanmış ve SPE’nin elektroaktif yüzey alanı ile kıyaslandığında 1.8 katlık artışın olduğu saptanmıştır.



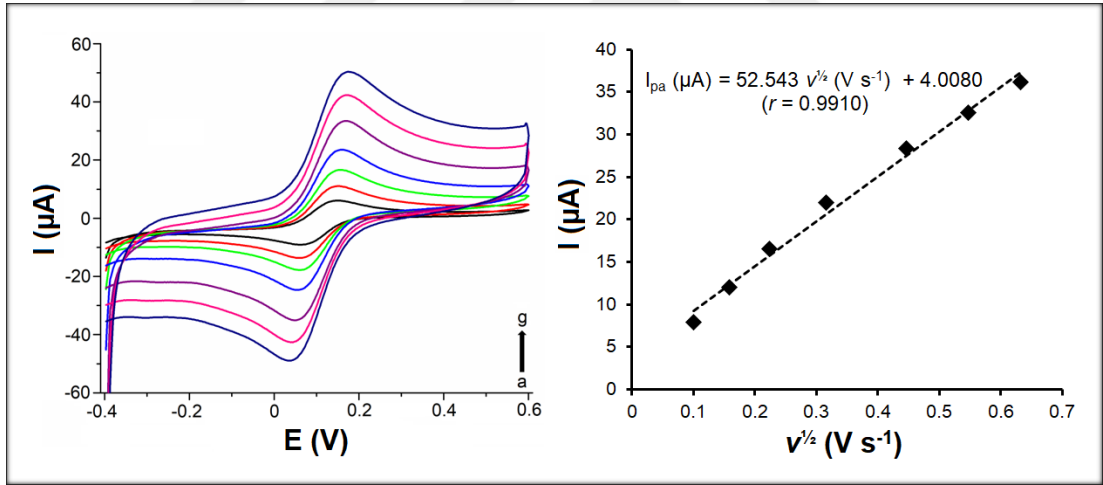
Şekil 3.33. SPE'nin 0.1 M KCl içeren 1 mM $Fe(CN)_6^{3-/4-}$ çözelti içerisinde çeşitli tarama hızlarında (a-g) (10, 25, 50, 100, 200, 300, 400 $mV s^{-1}$) alınan dönüşümlü voltamogramları ve ilgili voltamograma ait elde edilen $I_{pa}-v^{1/2}$ eğrisi $v^{1/2}$ ($V s^{-1}$)



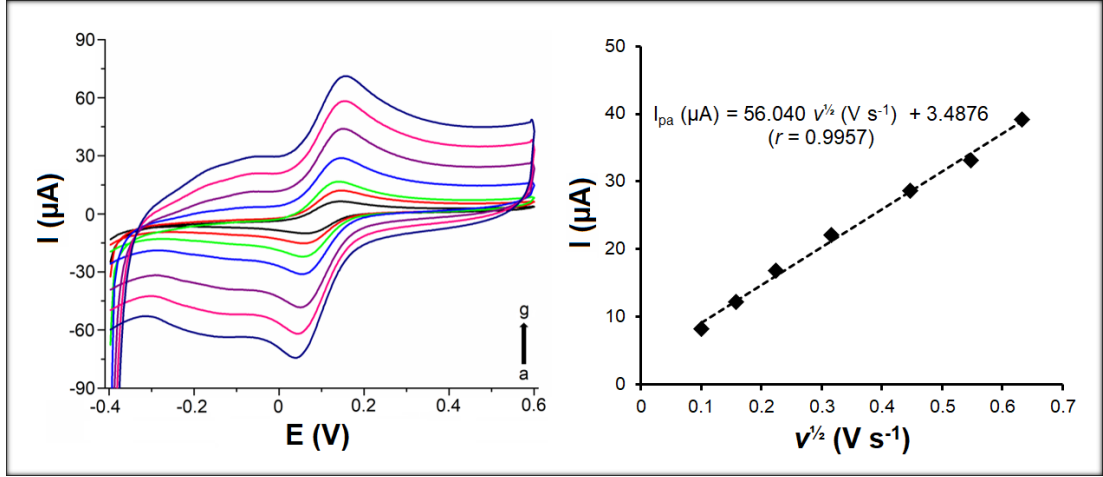
Şekil 3.34. 2H-MoS₂/SPE'nin 0.1 M KCl içeren 1 mM $Fe(CN)_6^{3-/4-}$ çözelti içerisinde çeşitli tarama hızlarında (a-g) (10, 25, 50, 100, 200, 300, 400 $mV s^{-1}$) alınan dönüşümlü voltamogramları ve ilgili voltamograma ait elde edilen $I_{pa}-v^{1/2}$ eğrisi



Şekil 3.35. 1T-MoS₂/SPE'nin 0.1 M KCl içeren 1 mM Fe(CN)₆^{3-/4-} çözelti içerisinde çeşitli tarama hızlarında (a-g) (10, 25, 50, 100, 200, 300, 400 mV s⁻¹) alınan dönüşümlü voltamogramları ve ilgili voltamograma ait elde edilen I_{pa}-v^{1/2} eğrisi

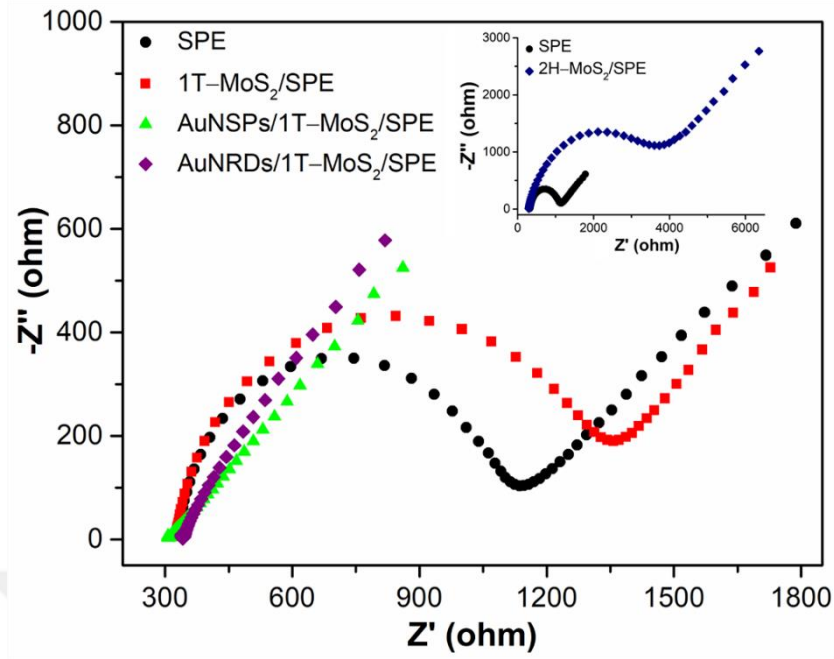


Şekil 3.36. AuNSPs/1T-MoS₂/SPE'nin 0.1 M KCl içeren 1 mM Fe(CN)₆^{3-/4-} çözelti içerisinde çeşitli tarama hızlarında (a-g) (10, 25, 50, 100, 200, 300, 400 mV s⁻¹) alınan dönüşümlü voltamogramları ve ilgili voltamograma ait elde edilen I_{pa}-v^{1/2} eğrisi



Şekil 3.37. AuNRDs/1T-MoS₂/SPE'nin 0.1 M KCl içeren 1 mM $Fe(CN)_6^{3-/4-}$ çözelti içerisinde çeşitli tarama hızlarında (a-g) (10, 25, 50, 100, 200, 300, 400 mV s⁻¹) alınan dönüşümlü voltamogramları ve ilgili voltamograma ait elde edilen I_{pa} - $v^{1/2}$ eğrisi

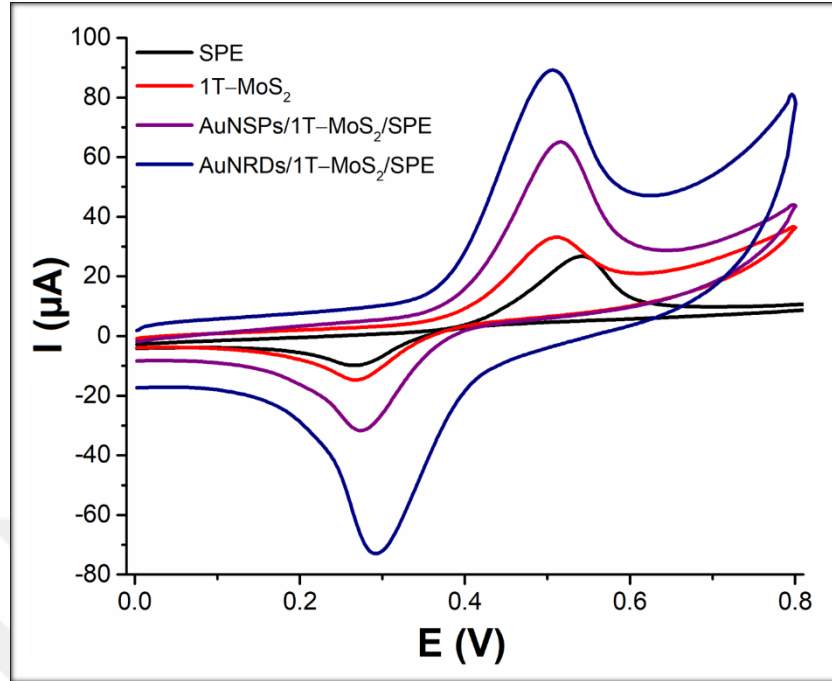
Geliştirdiğimiz MoS₂ temelli elektrokimyasal sensörlerin yük transfer dirençleri (R_{CT}), potasyum ferrisiyanür çözeltisi ortamında EIS ile incelenmiştir. Şekil 3.38'de, geliştirdiğimiz elektrokimyasal sensörlerin 5.0 mM ferrisiyanür çözeltisi içerisinde elde edilen Nyquist eğrileri gösterilmiştir. Eğriler incelendiğinde, 2H-MoS₂/SPE'nin 5500 Ω 'luk yarı daireye sahip olduğu gözlemlenmiştir. Elde edilen yarı dairenin değeri, 2H-MoS₂'ün düşük iletkenlik özelliğinden kaynaklanmıştır. 1T-MoS₂/SPE'nin yarı daire çapı 1560 Ω'da gözlemlenmiştir. Elde edilen sonuçlar, 1T-MoS₂'nin 2H-MoS₂'e göre daha hızlı elektron transferine sahip olduğunu göstermiştir. 1T-MoS₂'nin altın nanoyapılarla modifikasyonu sonucunda, yarı daire şekli kaybolarak doğrusal olarak artan bir eğri gözlemlenmiştir. Elde edilen bu sonucun, altın nanoyapıların yüksek iletkenliğinden kaynaklandığı belirlenmiştir (Su ve ark., 2013).



Şekil 3.38. MoS₂ temelli elektrokimyasal sensörlerin 0.1 M KCl içeren 5 mM $Fe(CN)_6^{3-/4-}$ çözelti içerisinde elde edilen Nyquist eğrileri (Frekans aralığı: 0.01 Hz ile 100 kHz)

3.2.3. Doksorubisin'in Elektrokimyasal Davranışının İncelenmesi

0.1 M pH 6.0 PBS tamponu içerisinde 100 μ M doksorubisin'in elektrokimyasal davranışı, geliştirdiğimiz MoS₂ temelli elektrokimyasal sensörler kullanılarak incelenmiştir. Şekil 3.39'da, SPE ve modifiye SPE yüzeyler kullanarak elde edilmiş doksorubisin'e ait redoks sinyalleri gösterilmiştir. 1T-MoS₂'ün yüksek iletkenliği ve geniş aktif bölgelerinden dolayı 2H-MoS₂'ye göre daha yüksek elektrokatalitik aktivite göstermiştir. Altın nanoparçacıkların 1T-MoS₂ yüzeyine dekorasyonu, doksorubisin'e karşı elektrokatalitik aktiviteyi önemli ölçüde artırdığı gözlemlenmiştir. Elektrokatalitik aktivitedeki artış, altın nanoparçacıkların yüksek elektron transfer hızından kaynaklanmıştır. AuNRDs katkılı 1T-MoS₂ yüzeyin, AuNSPs katkılı 1T-MoS₂ yüzeye kıyasla daha yüksek elektrokatalitik aktivite gösterdiği gözlemlenmiştir. Elde edilen sonuçlar, günümüze kadar yapılan çalışmalar kıyaslanmış ve rapor edilen sonuçlarla uyumlu olduğu belirlenmiştir (Prasad ve ark., 2016).



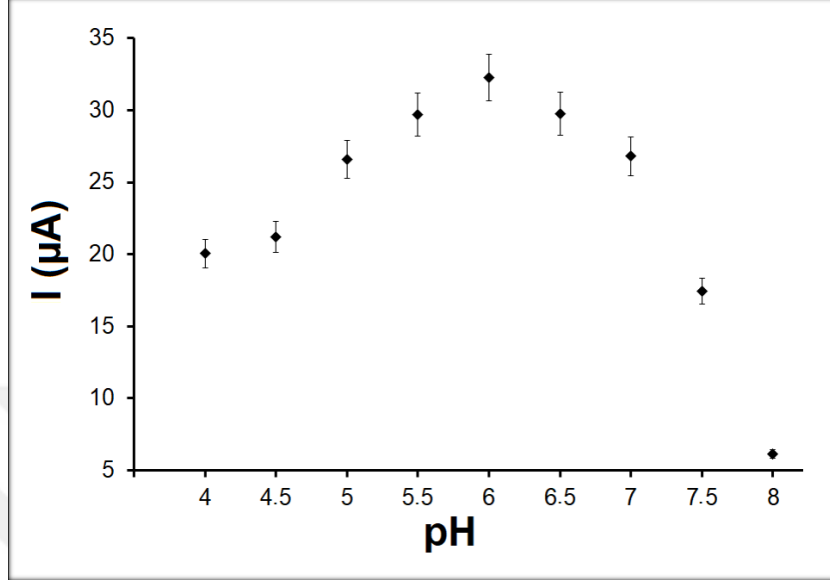
Şekil 3.39. pH 6.0 PBS tamponu içerisindeki 100 μM dokсорubisin'in geliştirdiğimiz MoS_2 temelli elektrokimyasal sensörler ile elde edilen dönüşümlü voltamogramları; SPE (siyah çizgi), 1T- MoS_2 /SPE (kırmızı çizgi), AuNSPs/1T- MoS_2 /SPE (mor çizgi), AuNRDs/1T- MoS_2 /SPE (lacivert çizgi)

3.2.4. Elektrokimyasal Yöntemin Optimizasyonu

3.2.4.1. pH ve Tarama Hızının Dokсорubisin'in Elektrokimyasal Davranışına Etkisi

İlaç etken maddelerin elektrokimyasal davranışları analiz ortamının pH değerine bağlı olarak değişmektedir. Çünkü pH, elektrot yüzeyine ulaşan analit kütlesinin miktarını doğrudan etkileyen önemli parametredir. Bu nedenle, destek elektrolitin pH değerinin dokсорubisin'in anodik pik akımına etkisi, AuNRDs/1T- MoS_2 /SPE kullanılarak DV ile gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.40). pH 4.0 ile 8.0 arasında gerçekleştirdiğimiz elektrokimyasal ölçümlerde, dokсорubisin'in anodik pik akımında pH 4.0'den 6.0'ya doğru gidildikçe artma gözlemlenmiştir. Maksimum pik akımı pH 6.0'da saptanmıştır. pH değeri 6'dan büyük olduğu koşullarda dokсорubisin'in pik

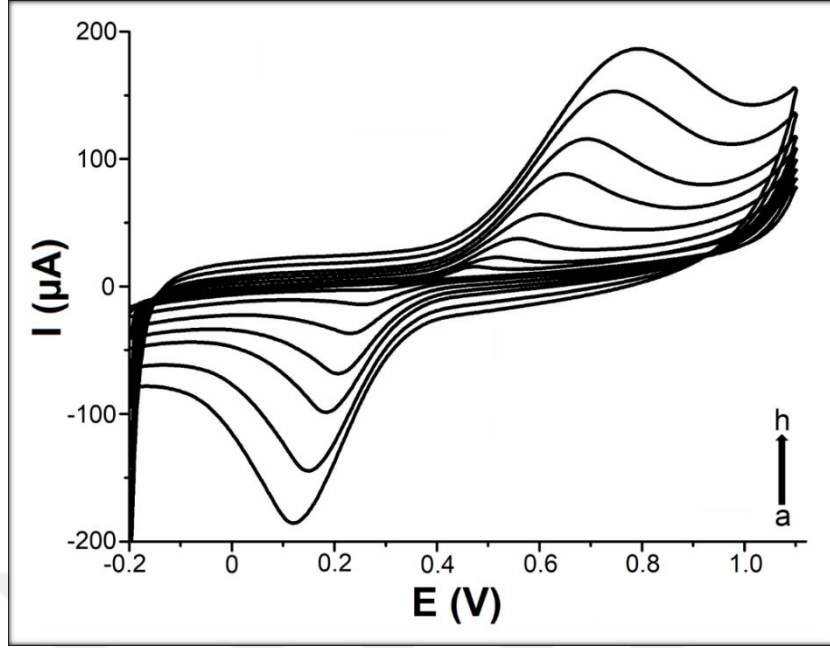
akımında azalma gözlemlenmiştir. Dokсорubisin'in elektrokimyasal analizinde, 0.1 M pH 6.0 PBS tamponu destek elektrolit olarak seçilmiştir.



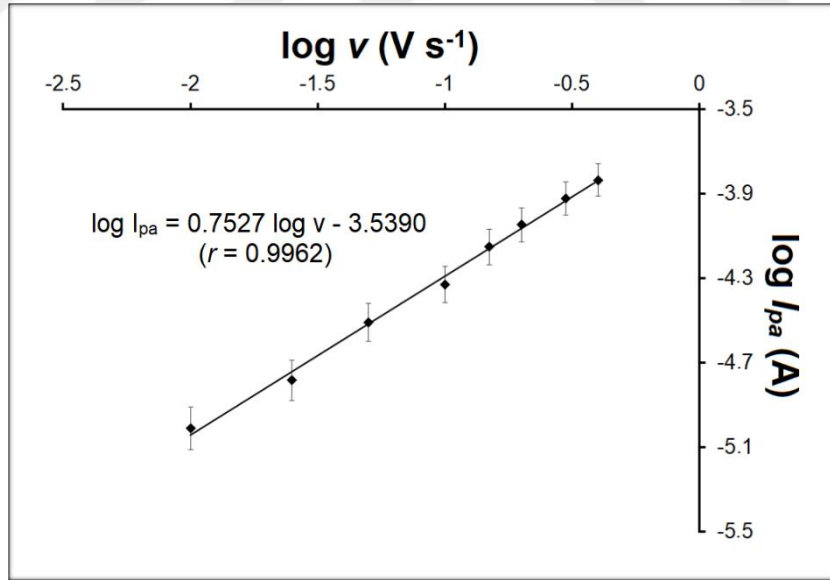
Şekil 3.40. Destek elektrolitin pH değerinin dokсорubisin'in anodik pik akımına etkisi

DV ile gerçekleştirdiğimiz tarama hızı çalışmalarında, 10 – 400 mV s⁻¹ aralığında tarama hızları değiştirilerek pH 6.0 PBS tamponu içerisindeki dokсорubisin'in anodik pik akımına etkisi incelenmiş ve elde edilen DV eğrileri Şekil 3.41'de gösterilmiştir. Dokсорubisin'in anodik pik akımları, tarama hızının artışıyla birlikte doğrusal olarak artmaktadır. Anodik pik akımların logaritma değerlerinin, tarama hızlarının logaritma değerlerine karşı grafiğe geçirilmesi sonucu elde edilen doğrunun eğimi 0.7527 olarak hesaplanmıştır (Şekil 3.42). Elde edilen eğim değeri, dokсорubisin'in AuNRDs/1T-MoS₂/SPE yüzeyindeki oksidasyonun, adsorpsiyon kontrollü prosess ile gerçekleştiğini göstermiştir. Elde edilen eğrinin doğru denklemi ve korelasyon katsayısı aşağıdaki gibidir;

$$\log I_{pa} = 0.7527 \log v - 3.5390 \quad (r = 0.9962)$$



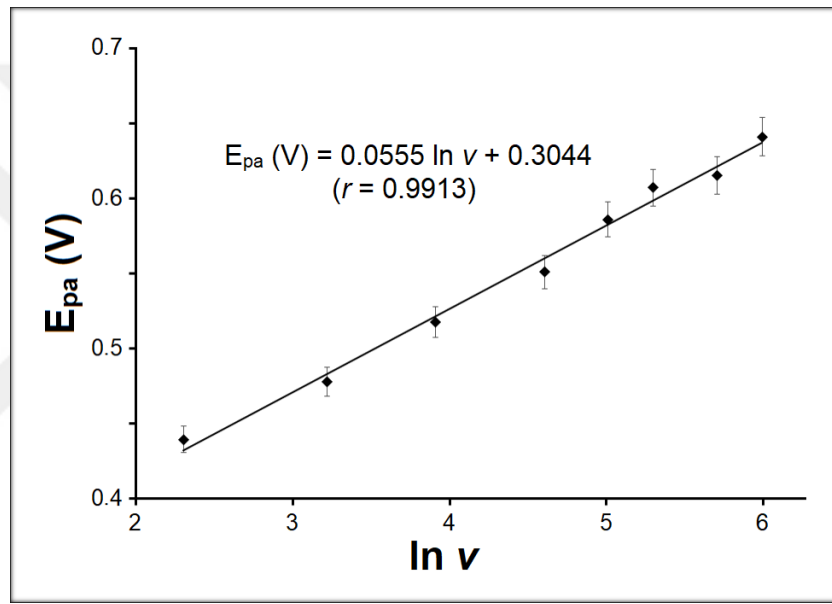
Şekil 3.41. pH 6.0 PBS tamponu içerisindeki 100 μM dokсорubisin'in AuNRDs/1T-MoS₂/SPE kullanılarak gerçekleştirilen farklı tarama hızlarındaki dönüşümlü voltamogramları (Tarama hızları: (a) 10, (b) 25, (c) 50, (d) 100, (e) 150, (f) 200, (g) 300 ve (h) 400 mV s^{-1})



Şekil 3.42. Dokсорubisin'in farklı tarama hızlarında (v) elde edilen anodik pik akımlarının (I_{pa}) logaritmik olarak grafiği

Dokсорubisin'in okidasyon potansiyeli, tarama hızının artışı ile birlikte daha pozitif değerlere doğru kaymaktadır ve elde edilen sonuç dokсорubisin'in yarı tersinir

oksidasyon reaksiyonuna sahip olduğunu göstermiştir. Elektrokimyasal reaksiyon sırasında transfer olan elektron sayısı Laviron eşitliği ile hesaplanmıştır (Laviron, 1974). Laviron eşitliğine göre, tarama hızının logaritmik ifadesi elektroaktif maddenin pik potansiyeli ile doğru orantılı olarak artmakta ve elde edilen doğrunun eğim değeri kullanılarak doksorubisin'in elektrokimyasal oksidasyonu sırasında transfer olan elektron sayısı 1 olarak bulunmuştur (Şekil 3.43). Transfer olan elektron sayısının günümüze kadar yapılmış çalışmalarda hesaplanan sonuçlar ile uyumlu olduğu gözlemlenmiştir (Soleymani ve ark., 2017).



Şekil 3.43. Doksorubisin'in farklı tarama hızlarındaki (v) doğal logaritmik değerlerine karşı anodik pik potansiyelerin (E_{pa}) grafiği

$$E_{pa} = 0.0555 \ln v + 0.3044 \quad (r = 0.9913)$$

$$E_{pa} = E^{\theta} + \left(\frac{RT}{\alpha n F} \right) \ln \left(\frac{RT k^{\theta}}{\alpha n F} \right) + \left(\frac{RT}{\alpha n F} \right) \ln v$$

Laviron eşitliğinde;

E_{pa} : Anodik pik potansiyeli

E° : Formal redoks potansiyeli

n : Transfer olan elektron sayısı

α : Yük transfer katsayısı

v : Tarama hızı

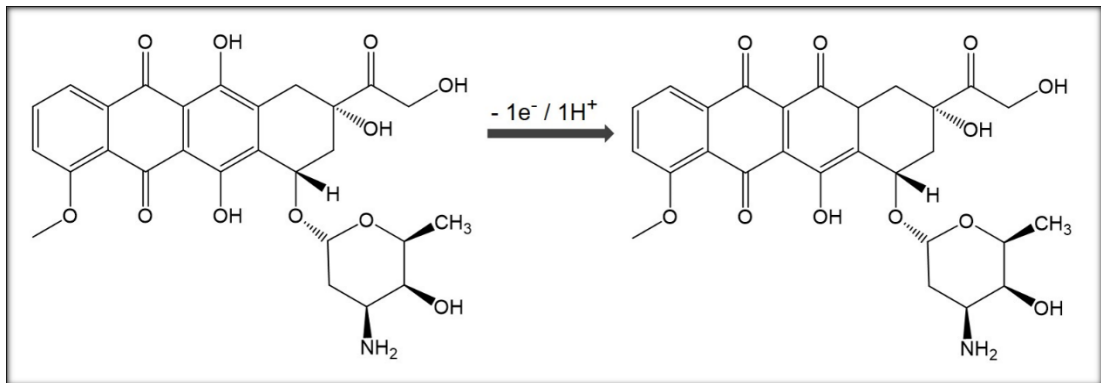
R : Gaz sabiti

T : Sıcaklık

F : Faraday sabitini

ifade etmektedir.

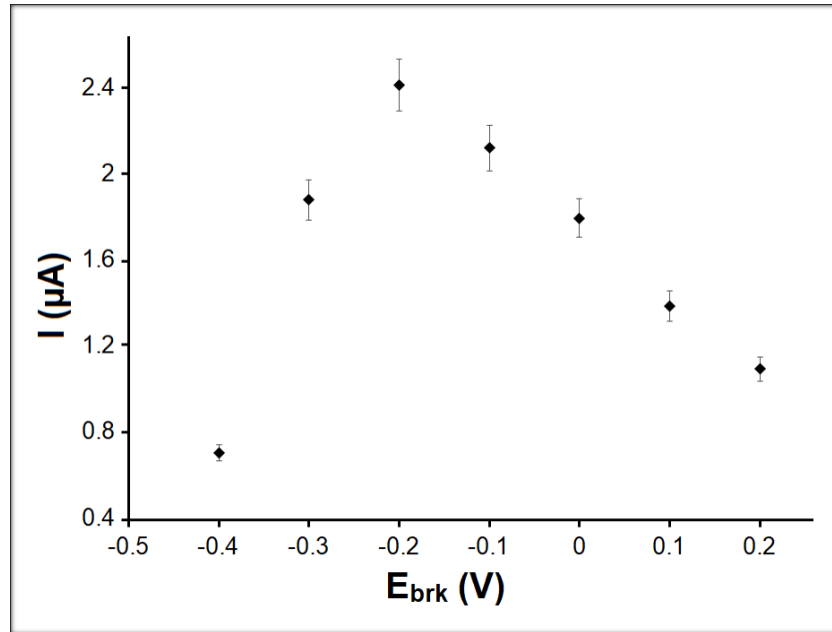
Doksorubisin'in AuNRDs/1T-MoS₂/SPE yüzeyinde gerçekleşen oksidasyon reaksiyonu ekil 3.44'de gösterilmiştir. Doksorubisin'in yapısındaki hidrokinon grupları ~0.7 V uygulandığında yükseltgenme potansiyeline sahip olduğu bilinmektedir. Salazar ve ark. (2015), hidrokinon ve hidrokinon türevi bileşikleri organik çözücü içeren destek elektrolit içerisinde camsı karbon elektrot kullanılarak 0.88 V'da ykseltgemilerdir. Diğer bir çalışmada, Materon ve ark. (2018), karbon elektrotlar kullanarak doksorubisin'in elektrokimyasal davranışlarını incelemişler ve CKE yüzey üzerinde doksorubisin'in oksidasyon potansiyelini 0.7 V olarak tespit etmişlerdir. Tez alımamızda, doksorubisin'in AuNRDs/1T-MoS₂/SPE yüzeyindeki oksidasyonun hidrokinon gruplarında bulunan hidroksil gruplarından birinin karbonil gruplarına dönüşmesiyle gerçekleştiği düşünülmektedir.



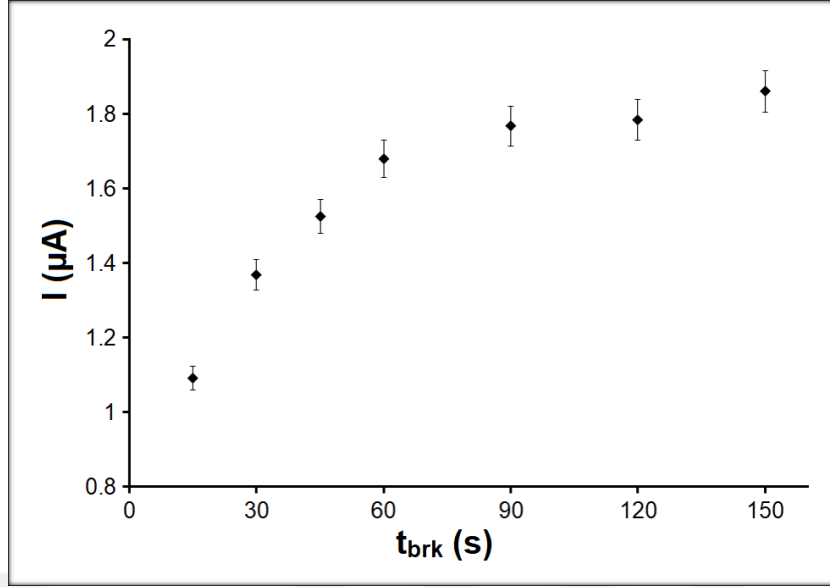
Şekil 3.44. Doksorubisin'in AuNRDs/1T-MoS₂/SPE yüzeyinde gerçekleşen oksidasyon mekanizması

3.2.4.2. Biriktirme Potansiyeli ve Süresinin Optimizasyonu

Adsorpsiyon kontrollü elektrot reaksiyonlarında, biriktirme basamaklarının optimizasyonu elektrokimyasal yöntemin hassasiyetini etkilemektedir. AuNRDs/1T-MoS₂/SPE yüzeyinin adsorpsiyon kabiliyeti AdsDPV tekniği kullanılarak incelenmiştir. Biriktirme potansiyeli (E_{brk}) ve süresinin (t_{brk}) doksorubisin'in pik akımına etkisi, 1.0 μ M doksorubisin içeren pH 6.0 PBS içerisinde gerçekleştirilmiştir. Şekil 3.45'de, uygulanan biriktirme potansiyeli değeri doksorubisin'in oksidasyon potansiyelinden negatif değerlere doğru kaydıkcça doksorubisin'in anodik pik akımı önce artmış ve daha sonra azaldığı saptanmıştır. Elde edilen biriktirme potansiyeli optimizasyonun Langmuir izotermiyle uyumlu olduğu gözlemlenmiştir (Bard ve ark., 2001). Maksimum anodik pik akımının elde edildiği E_{brk} değeri -0.2 V olarak tespit edilmiştir. Biriktirme süresi arttıkça doksorubisin'in anodik pik akımında kademeli olarak artma gözlemlenmiş ve biriktirme süresi 90 s'ye ulaştığında doksorubisin'in maksimum pik akımı değerine ulaşılmıştır. 90 s'den büyük biriktirme sürelerinde, doksorubisin'in pik akımlarında önemli miktarda artış gözlemlenmeyerek sabit kaldığı tespit edilmiştir (Şekil 3.46). Artışın sabit kalması, AuNRDs/1T-MoS₂/SPE yüzeyindeki analit miktarının doyumluğa ulaşmasından kaynaklanmaktadır. Optimal E_{brk} ve t_{brk} değerleri sırasıyla -0.2 V ve 90 s olarak belirlenmiştir.



Şekil 3.45. Biriktirme potansiyelinin doksorubisin'in anodik pik akımına etkisi



Şekil 3.46. Biriktirme süresinin dokсорubisin'in anodik pik akımına etkisi

3.2.5. Dokсорubisin'in AdsDPV Kullanılarak Gerçekleştirilen Elektrokimyasal Analizi

Optimize edilmiş deneysel şartlarda (pH: 6.0 PBS, E_{brk} : -0.2 V, t_{brk} : 90 s, tarama hızı: 50 $mV \cdot s^{-1}$) dokсорubisin'in elektrokimyasal analizi AdsDPV kullanılarak gerçekleştirilmiştir. AuNRDs/1T-MoS₂/SPE yüzeyinde gerçekleştirdiğimiz dokсорubisin analizinde, doğrusal çalışma aralığı 0.01 – 9.50 μM olarak tespit edilmiştir. Dokсорubisin konsantrasyonu ile elde edilen pik akımı arasındaki ilişkiyi gösteren doğru denklemi ve korelasyon katsayısı değerleri aşağıda gösterilmiştir:

$$I_{pa} (\mu A) = 0.8952 C_{Dokсорubisin} (\mu M) + 0.1909; (r = 0.9960)$$

Dokсорubisin'in doğrusal çalışma aralığına ait voltamogramlar ve elde edilen kalibrasyon eğrisi Şekil 3.47 ve 3.48'de gösterilmiştir. Elde edilen kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplanan çeşitli validasyon parametreleri Çizelge 3.3'de özetlenmiştir. Yöntemin teşhis sınırı (TS) ve tayin alt sınırı (TAS) aşağıda belirtilen formüller yardımıyla hesaplanmıştır (USP 37, 2014).

$$TS = 3 \times \frac{SS}{m}$$

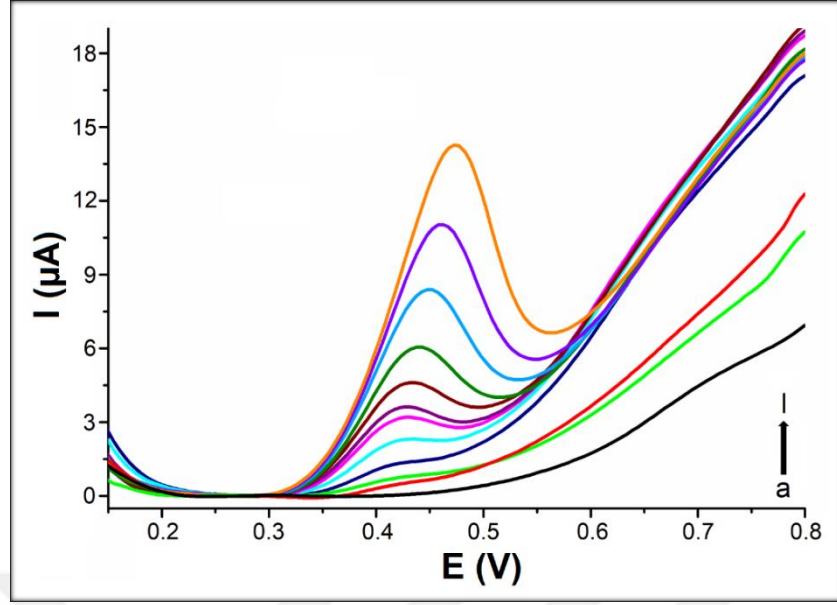
$$TAS = 10 \times \frac{SS}{m}$$

Formüllerdeki SS, kalibrasyon doğrusunun en düşük konsantrasyonu için alınan 10 tane ölçümün standart sapmasını, m değeri ise kalibrasyon doğrusunun eğimini ifade etmektedir.

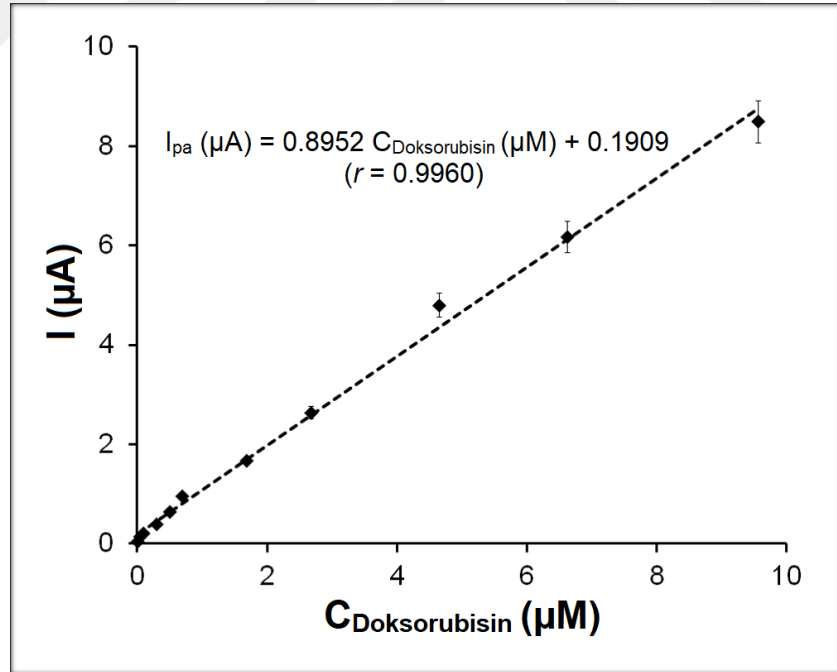
Geliştirdiğimiz AuNRDs/1T-MoS₂/SPE'nin tekrarlanabilirlik ve tekrar üretilirlik çalışmaları, 1.0 µM doksorubisin çözeltisi içerisinde belirlenen optimal deney şartlarında AdsDPV kullanılarak gerçekleştirilmiştir. AuNRDs/1T-MoS₂/SPE'nin tekrarlanabilirliğinin ve tekrar üretilirliğinin gösterilmesi noktasında, ölçüm sonuçlarının % bağıl standart sapma (%BSS) değerleri hesaplanmış ve elde edilen sonuçlar Çizelge 3.3'de gösterilmiştir. %BSS değerleri aşağıda belirtilen formül yardımıyla hesaplanmıştır.

$$\%BSS = \frac{SS}{X_{ort}} \times 100$$

Formüldeki SS, ölçülen sonuçlarının standart sapmasını, X_{ort} değeri ise ölçüm sonuçlarının ortalamasını ifade etmektedir.



Şekil 3.47. pH 6.0 PBS içerisinde hazırlanan çeşitli konsantrasyonlardaki dokсорubisin için elde edilen AdsDPV eğrileri; (a) destek elektrolit, (b) 0.01 μM , (c) 0.05 μM , (d) 0.1 μM , (e) 0.3 μM , (f) 0.5 μM , (g) 0.695 μM , (h) 1.70 μM , (i) 2.70 μM , (j) 4.65 μM , (k) 6.60 μM ve (l) 9.50 μM



Şekil 3.48. Dokсорubisin konsantrasyonuna karşı elde edilen anodik pik akımlarının oluşturduğu doğrusal kalibrasyon eğrisi

Çizelge 3.3. AuNRDs/1T-MoS₂/SPE kullanılarak gerçekleştirilen doksorubisin'in elektrokimyasal analizi sonucu elde edilen validasyon parametreleri

Parametreler	AuNRDs/1T-MoS ₂ /SPE
Ölçülen potansiyel, mV	450
Doğrusal çalışma aralığı, µM	0.01 – 9.50
Eğim, µA/µM	0.8952
Kesişim, µA	0.1909
Korelasyon katsayısı (r)	0.9960
TS, nM	2.50
TAS, nM	7.60
Tekrarlanabilirlik (%BSS)*	3.20
Tekrar üretilebilirlik (%BSS)*	4.80

* Tekrarlanabilirlik ve tekrar üretilebilirlik çalışmalarında elde edilen %BSS değerleri için yapılan ölçüm sayıları 5'tir.

3.2.6. Girişim ve Stabilité Çalışmaları

Doksorubisin'in elektrokimyasal analizi sırasında girişim etkisinin araştırılması noktasında, analiz ortamına bazı potansiyel girişim maddeleri ilave edilerek AuNRDs/1T-MoS₂/SPE ile doksorubisin'in analizi gerçekleştirilmiştir. Potansiyel girişim maddeleri olarak antineoplastik bir ilaç etken madde olan 5-florourasil ile askorbik asit, dopamin, ürik asit, glukoz gibi biyolojik öneme sahip maddeler ve Na⁺, Mg²⁺, Cl⁻ ve SO₄²⁻ gibi katyonik ve anyonik maddeler belirlenmiştir. Analiz ortamına doksorubisin'in 100 kat fazla konsantrasyona sahip girişim maddeleri ilave edilerek doksorubisin'in pik potansiyeli ve akımına etkisi incelenmiştir. Çizelge 3.4'de, ortama ilave edilen potansiyel girişim maddelerinin doksorubisin'in elektrokimyasal sinyaline etkisinin %5'in (Bağıl hata, %) altında olduğu saptanmıştır. Girişim maddelerinin doksorubisin'in anodik pik potansiyelini etkilemediği gözlemlenmiştir. Elde edilen sonuçlar, AuNRDs/1T-MoS₂/SPE'in girişim maddeleri varlığında doksorubisin'i seçici olarak analizleyebilen bir sensör olduğunu kanıtlamıştır.

Çizelge 3.4. AuNRDs/1T-MoS₂/SPE kullanılarak doksorubisin'in farklı girişim maddeleri varlığında elde edilen seçicilik sonuçları (n=3)

Girişim maddeleri	Girişim madde konsantrasyonu (μM)	Doksorubisin Konsantrasyonu (μM)	Sinyaldeki bağıl hata (%)*
Florourasil	100	1	-0.33
Askorbik asit	100	1	+0.52
Dopamin	100	1	-1.34
Glukoz	100	1	-2.39
Ürik asit	100	1	-1.48
Na ⁺	100	1	+1.12
Mg ²⁺	100	1	-0.79
SO ₄ ²⁻	100	1	1.12
Cl ⁻	100	1	-0.79

* % Bağıl hata = $(X - \mu) / \mu \times 100$; X: ölçülen anodik pik akımları ortalaması, μ : doğru kabul edilen pik akımları ortalaması

AuNRDs/1T-MoS₂/SPE'in stabilite ölçümleri, optimize edilmiş şartlar altında 1.0 μM doksorubisin çözelti içerisinde 1 aylık süre boyunca gerçekleştirilmiştir. 30. günün sonunda, doksorubisin'in anodik pik akımında % 9.90 oranında akım kaybı görülmüştür. Elde edilen sonuçlar, geliştirdiğimiz elektrokimyasal sensörün doksorubisin'in tayini için yüksek stabiliteye sahip olduğunu göstermiştir.

3.2.7. Kan Serum Örneklerinden Doksorubisin İçin Yapılan Geri Kazanım Çalışmaları

AuNRDs/1T-MoS₂/SPE'in uygulanabilirliğinin araştırılması noktasında, gerçek örnek olarak Sigma-Aldrich® firmasından temin edilen kan serumu seçilmiştir. Kan serumu içerisindeki doksorubisin miktarı standart ekleme metodu kullanarak AdSDPV ile tayin edilmiştir. Ön deriştirme (spiked) işlemi adı verilen yöntem ile hazırlanan doksorubisin içeren kan serumu örnekleri, optimize edilmiş şartlar altında tarafımızca geliştirilen AuNRDs/1T-MoS₂/SPE kullanarak analiz edilmiştir. Çizelge 3.5'de, doksorubisin içeren kan serumu örnekleri üzerine bilinen miktarda standart

doksorubisin çözelti ilave edilerek geri kazanım araştırmaları yapılmıştır. Üç farklı konsantrasyon için elde edilen ortalama % geri kazanım değerleri sırasıyla 99.2, 99.7 ve 100.8 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca, geliştirdiğimiz yöntem sonucu elde edilen doksorubisin miktarlarının doğruluğunun tespiti için t değerleri hesaplanmıştır. Üç farklı konsantrasyon için hesaplanan t değerleri sırasıyla 1.47, 0.33 ve 1.01 olarak bulunmuştur.

Çizelge 3.5. AuNRDs/1T-MoS₂/SPE kullanılarak kan serumundan gerçekleştirilen doksorubisin tayini sonuçları (n=5)

Parametreler	AuNRDs/1T-MoS ₂ /SPE		
Eklenen miktar (μM)	0.5	1	2
Bulunan miktar (μM)	0.496 ± 0.006	0.997 ± 0.019	2.017 ± 0.040
% Geri kazanım	99.2	99.7	100.8
% BSS	1.29	1.92	1.99
t değeri	1.47	0.33	1.01
Güven aralığı (μM)*	0.496 ± 0.008	0.997 ± 0.024	2.017 ± 0.050

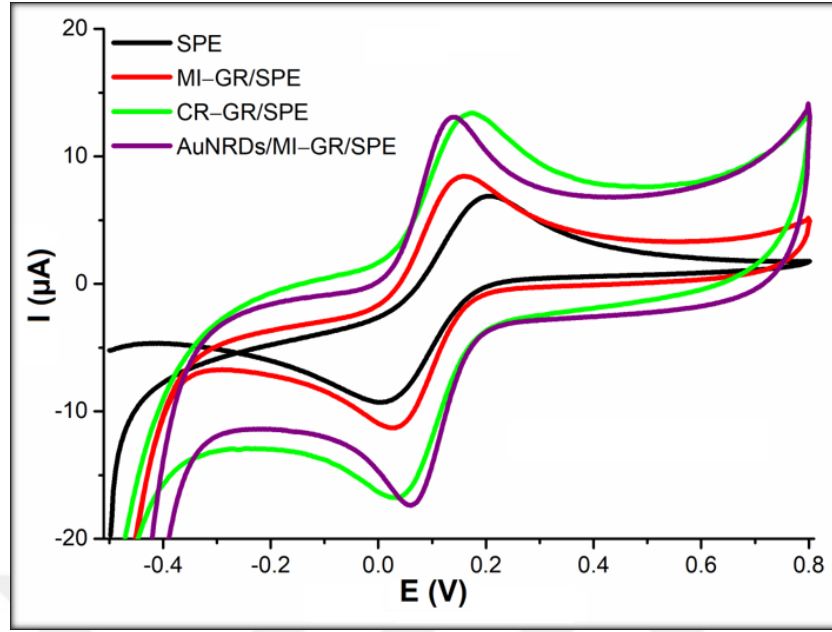
* %95 güven seviyesinde n=5 için $t_{kritik} = 2.78$ 'dir.

3.3. Topotekan'ın Miktar Tayini İçin Geliştirdiğimiz Elektrokimyasal Sensör Çalışmaları

Tez çalışmamızın üçüncü bölümünde, öncelikle topotekan'ın biyolojik sıvılardan analizi için geliştirdiğimiz elektrokimyasal sensörleri oluşturan nanomateriyallerin elektrokimyasal aktiviteleri belirlenmiştir. Topotekan'ın validasyonu ve topotekan içeren kan serumlarından elektrokimyasal analizi gerçekleştirilmiştir.

3.3.1. Grafen Temelli Sensörlerin Elektrokimyasal Karakterizasyonu

Grafen temelli elektrokimyasal sensörlerin aktivitesinin araştırılması için DV ve EIS kullanılmıştır. Geliştirdiğimiz elektrokimyasal sensörlerin elektron transfer hızları, potasyum ferrisiyanür çözelti içerisinde DV kullanılarak incelenmiştir (Şekil 3.49). Redoks molekülün anodik ve katodik pik potansiyelleri arasındaki fark (ΔE_p) değerleri incelenerek geliştirdiğimiz elektrokimyasal sensörlerin HET hızları hesaplanmıştır. AuNRDs/MI-GR/SPE ile tarafımızca geliştirilen diğer elektrokimyasal sensörler karşılaştırıldığında en küçük ΔE_p değerine ve dolayısıyla en yüksek HET hızına sahip olduğu saptanmıştır (Rohaizad ve ark., 2017). Geniş yüzey alanı ve yüksek iletkenliğe sahip altın nanoçubuk modifiyeli MI-GR yüzeyler, yüksek elektron transfer kabiliyeti ve katalitik aktivite göstermiştir. Geliştirdiğimiz grafen temelli elektrokimyasal sensörlerin elektron transfer kabiliyetleri, HET hız sabitleri (k°) hesaplanarak ispat edilmiştir. AuNRDs/MI-GR/SPE'nin diğer elektrokimyasal sensörlere kıyasla en yüksek k° değerine sahip olduğu tespit edilmiştir (Çizelge 3.6). Elde ettiğimiz veriler, AuNRDs/MI-GR/SPE'in yüksek elektron transfer hızına sahip olduğunu göstermektedir.



Şekil 3.49. Grafen temelli elektrokimyasal sensörlerin 0.1 M KCl içeren 1 mM $Fe(CN)_6^{3-/4-}$ çözelti içerisinde elde edilen dönüşümlü voltamogramları

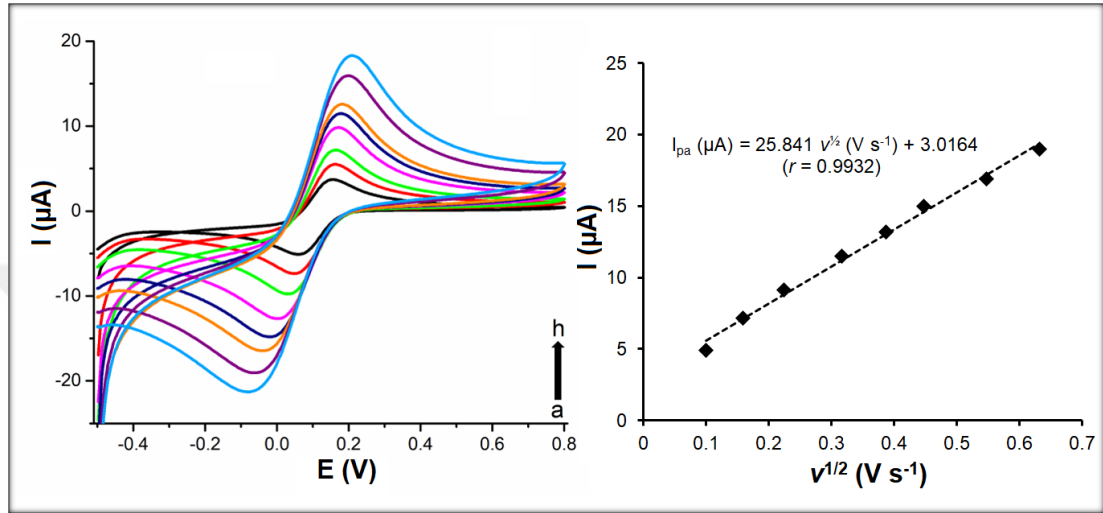
Çizelge 3.6. Grafen temelli elektrokimyasal sensörlerin $Fe(CN)_6^{3-/4-}$ redoks çözelti içerisinde gerçekleştirilen elektrokimyasal karakterizasyonu sonucunda elde edilen kinetik parametreler

Sensörler	ΔE_p (mV)	k°	Elektroaktif alan (mm^2)
SPE	185	1.20×10^{-3}	34.80
CR-GR/SPE	127	1.45×10^{-3}	36.10
MI-GR/SPE	115	2.51×10^{-3}	38.50
AuNRDs/MI-GR/SPE	71	7.50×10^{-3}	54.10

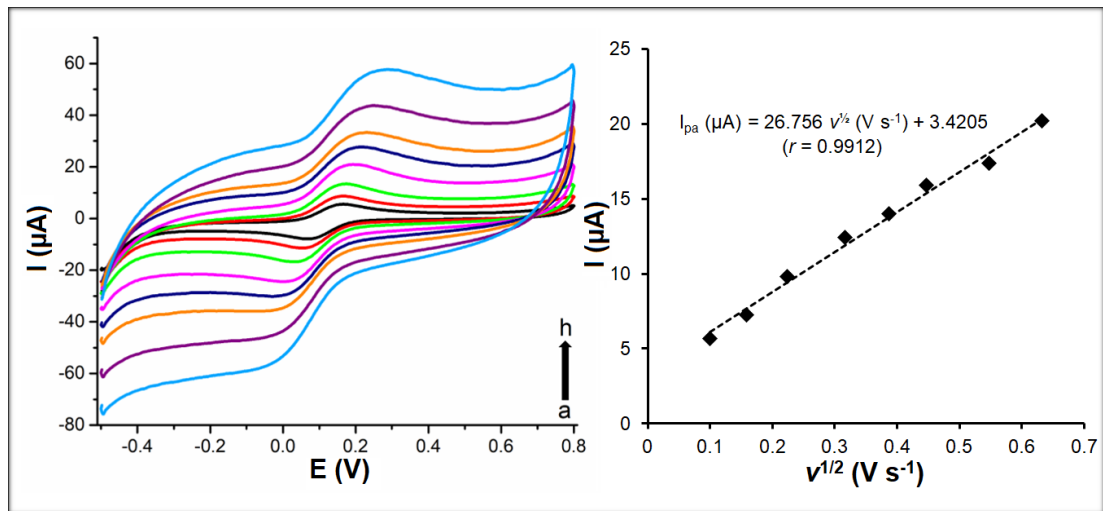
* k° değerleri Nicholson yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır.

Geliştirdiğimiz elektrokimyasal sensörlerin elektroaktif yüzey alanları potasyum ferrisiyanür çözelti içerisinde Randles-Sevcik eşitliğinden yararlanılarak hesaplanmıştır (Bard ve ark., 2001). Tarama hızının artışına karşı redoks prob molekülün voltametrik sinyalindeki artış incelenmiş ve ferrisiyanür molekülüne ait anodik pik akımları tarama hızının kareköküne karşı grafiğe geçirilmiştir (Şekil 3.50-3.53). Elde ettiğimiz eğrilerin eğimleri kullanılarak elektroaktif yüzey alanları

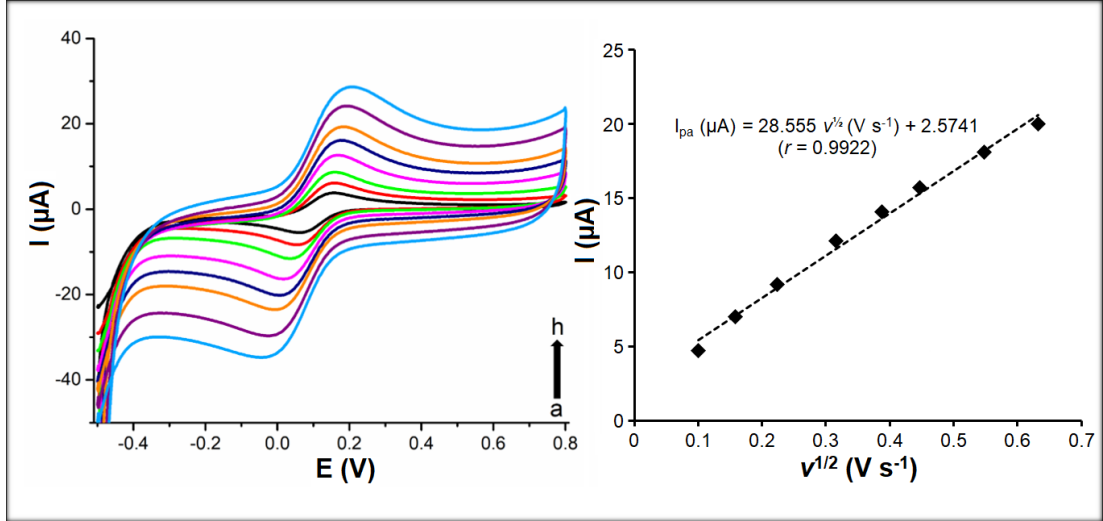
hesaplanmıştır. Randles-Sevcik eşitliğinde, ferrisiyanür için difüzyon katsayısı $7.6 \times 10^{-6} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$ ve transfer olan elektron sayısı 1 olarak kullanılmıştır. Çizelge 3.6'da, AuNRDs/MI-GR/SPE'nin elektroaktif yüzey alanı 54.10 mm^2 olarak hesaplanmış ve SPE'nin elektroaktif yüzey alanı ile karşılaştırıldığında 1.6 katlık artış sağladığı tespit edilmiştir.



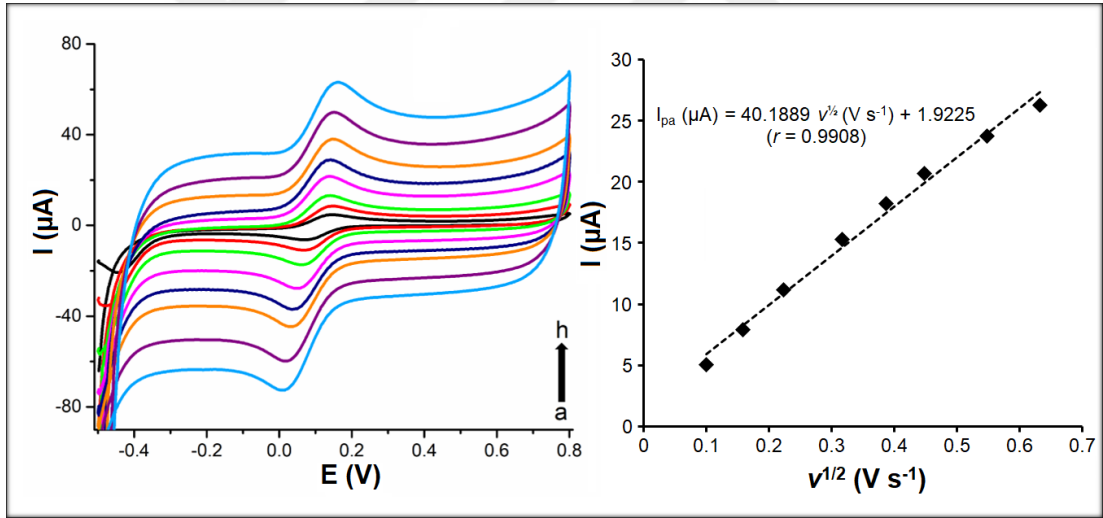
Şekil 3.50. SPE'nin 0.1 M KCl içeren 1 mM $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-/4-}$ çözelti içerisinde çeşitli tarama hızlarında (a-g) (10, 25, 50, 100, 150, 200, 300, 400 mV s^{-1}) alınan dönüşümlü voltamogramları ve ilgili voltamograma ait elde edilen $I_{\text{pa}} - v^{1/2}$ eğrisi



Şekil 3.51. CR-GR/SPE'nin 0.1 M KCl içeren 1 mM $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-/4-}$ çözelti içerisinde çeşitli tarama hızlarında (a-g) (10, 25, 50, 100, 150, 200, 300, 400 mV s^{-1}) alınan dönüşümlü voltamogramları ve ilgili voltamograma ait elde edilen $I_{\text{pa}} - v^{1/2}$ eğrisi



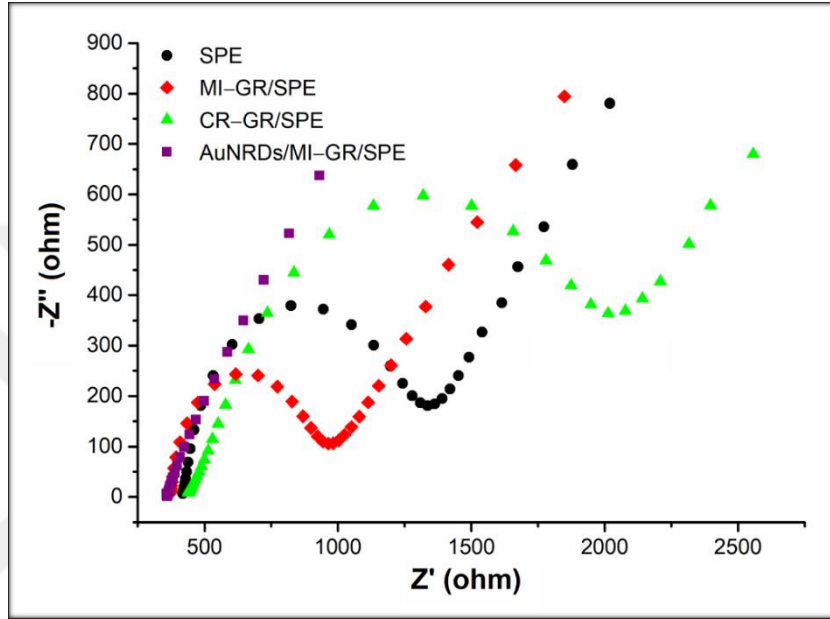
Şekil 3.52. MI-GR/SPE'nin 0.1 M KCl içeren 1 mM $Fe(CN)_6^{3-/4-}$ çözeltisi içerisinde çeşitli tarama hızlarında (a-g) (10, 25, 50, 100, 150, 200, 300, 400 mV s⁻¹) alınan dönüşümlü voltamogramları ve ilgili voltamograma ait elde edilen $I_{pa} - v^{1/2}$ eğrisi



Şekil 3.53. AuNRDs/MI-GR/SPE'nin 0.1 M KCl içeren 1 mM $Fe(CN)_6^{3-/4-}$ çözeltisi içerisinde çeşitli tarama hızlarında (a-g) (10, 25, 50, 100, 150, 200, 300, 400 mV s⁻¹) alınan dönüşümlü voltamogramları ve ilgili voltamograma ait elde edilen $I_{pa} - v^{1/2}$ eğrisi

Grafen temelli elektrokimyasal sensörlerin yük transfer dirençleri (R_{CT}), potasyum ferrisiyanür çözelti ortamında EIS ile incelenmiştir. Şekil 3.54'de grafen temelli elektrokimyasal sensörlerin 5.0 mM ferrisiyanür çözelti içerisinde elde edilen Nyquist eğrileri gösterilmiştir. Elde edilen sonuçlar doğrultusunda, MI-GR/SPE'ye ait

R_{CT} değerinin CR-GR/SPE'ye göre daha düşük çıkması, MI-GR'nin daha yüksek iletkenliğe sahip olduğunu ispat etmektedir. MI-GR'nin altın nanoçubuklarla modifikasyonunda, yarı daire şekli kaybolarak doğrusal olarak artan bir eğri gözlemlenmiştir (Su ve ark., 2013). Elde edilen bu sonucun, altın nanoçubukların yüksek iletkenliğinden kaynaklandığı belirlenmiştir.

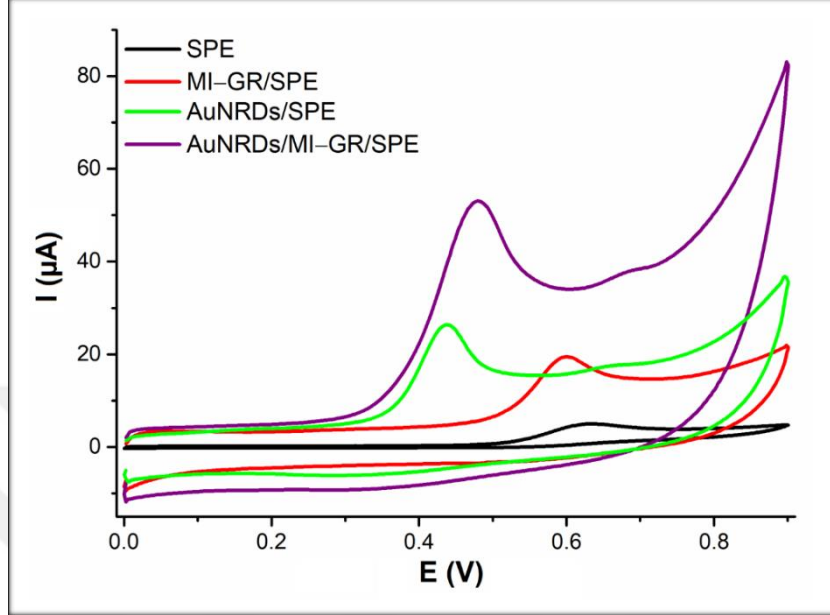


Şekil 3.54. Grafen temelli elektrokimyasal sensörlerin 0.1 M KCl içeren 5 mM $Fe(CN)_6^{3-/4-}$ çözelti içerisinde elde edilen Nyquist eğrileri (Frekans aralığı: 0.01 Hz ile 100 kHz)

3.3.2. Topotekan'ın Elektrokimyasal Davranışının İncelenmesi

0.1 M pH 7.0 PBS tamponu içerisinde 100 μ M topotekan'ın elektrokimyasal davranışı çeşitli grafen temelli elektrokimyasal sensörler kullanılarak incelenmiştir. Şekil 3.55'de, SPE ve grafen temelli modifiye SPE yüzeyler kullanarak topotekan'ın oksidasyon sinyali gözlemlenmiştir. MI-GR'nin yüksek iletkenliği ve geniş aktif bölgeleri ile birlikte CR-GR'ye göre topotekan için daha yüksek elektrokatalitik aktivite göstermektedir. AuNRDs'nin MI-GR yüzeyine dekorasyonu elektron transfer hızını artırarak topotekan'a karşı yüksek elektrokatalitik aktivite göstermiştir. Elde edilen sonuçlar, AuNRDs/MI-GR/SPE geliştirdiğimiz elektrokimyasal sensörler ile

karşılaştırıldığında topotekan'a karşı yüksek elektrokatalitik aktiviteye sahip olduğunu ispatlamaktadır.



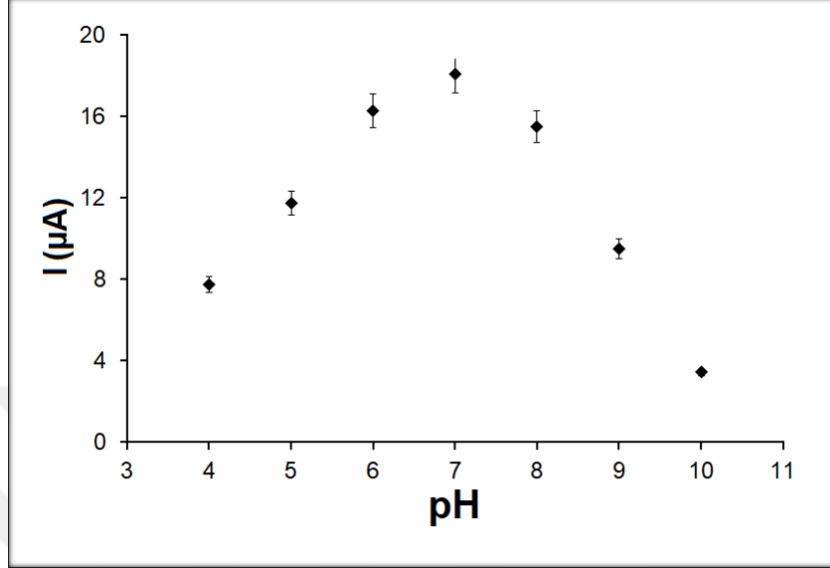
Şekil 3.55. pH 7.0 PBS tamponu içerisindeki 100 μ M topotekan'ın grafen temelli elektrokimyasal sensörler kullanılarak elde edilen dönüşümlü voltamogramlar; SPE (siyah çizgi), MI-GR/SPE (kırmızı çizgi), AuNRDs/SPE (yeşil çizgi), AuNRDs/MI-GR/SPE (mor çizgi)

3.3.3. Elektrokimyasal Yöntemin Optimizasyonu

3.3.3.1. pH ve Tarama Hızının Topotekan'ın Elektrokimyasal Davranışına Etkisi

Farklı pH değerlerine sahip destek elektrolitin topotekan'ın anodik akıma etkisi AuNRDs/MI-GR/SPE kullanılarak DV ile gerçekleştirilmiştir. pH 4.0 - 10.0 arasında gerçekleşen elektrokimyasal analizlerde, topotekan'ın anodik pik akımında pH 4.0 değerinden daha yüksek değerlere ulaşıldığında artma gözlemlenmiş ve maksimum pik akımı pH 7.0 değerinde elde edilmiştir (Şekil 3.56). pH 7.0 değerinden büyük değerlerde topotekan'ın pik akımında azalma görülmüştür. Topotekan'ın

elektrokimyasal analizinde 0.1 M pH 7.0 PBS tamponu destek elektrolit olarak seçilmiştir.

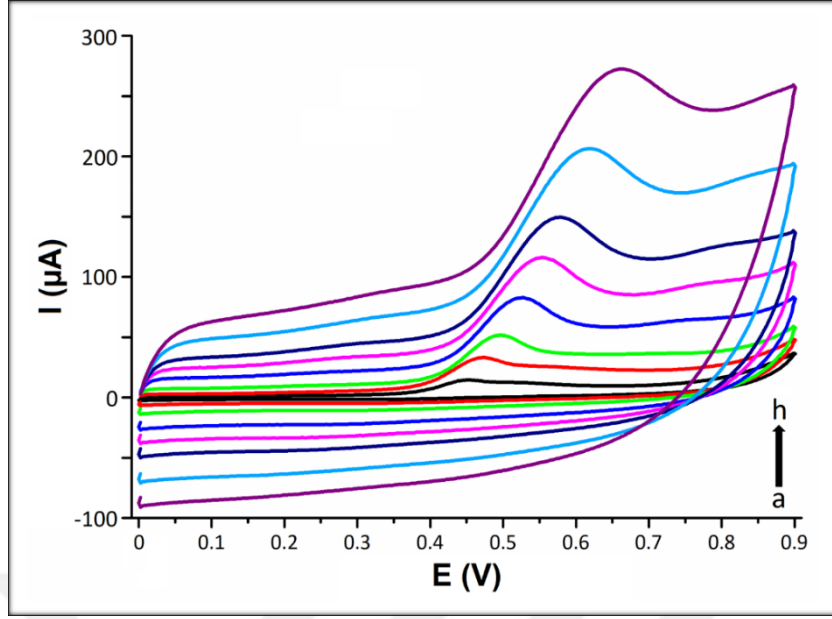


Şekil 3.56. Destek elektrolitin pH'sının topotekan'ın anodik pik akımına etkisi

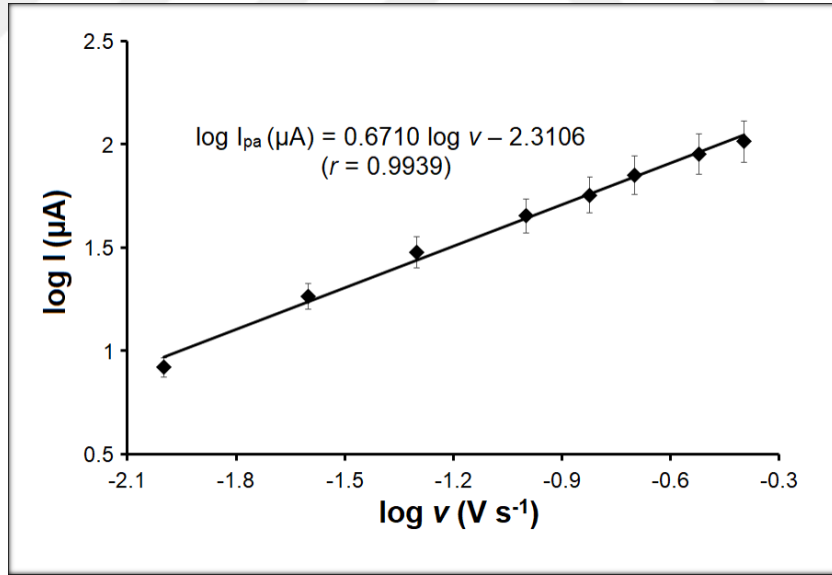
DV ile gerçekleştirilen tarama hızı çalışmalarında, 10 – 500 mV s⁻¹ aralığında tarama hızları değiştirilerek pH 7.0 PBS tamponu içerisindeki topotekan'ın anodik pik akımına etkisi incelenmiş ve elde edilen DV eğrileri Şekil 3.57'de gösterilmiştir. Topotekan'ın anodik pik akımları tarama hızının artışıyla birlikte doğrusal olarak artmaktadır. Anodik pik akımlarının logaritma değerlerinin, tarama hızlarının logaritma değerlerine karşı grafiğe geçirilmesi sonucu elde edilen doğrunun eğimi 0.6710 olarak hesaplanmıştır (Şekil 3.58). Hesapladığımız eğim değeri, topotekan'ın AuNRDs/MI-GR/SPE yüzeyindeki oksidasyonun adsorpsiyon kontrollü reaksiyon ile gerçekleştiğini ispatlamaktadır. Elde edilen eğrinin doğru denklemi ve regresyon katsayısı:

$$\log I_{pa} = 0.6710 \log v - 2.3106 \quad (r = 0.9939)$$

şeklinde hesaplanmıştır.



Şekil 3.57. pH 7.0 PBS tamponu içerisindeki 100 μM topotekan'ın AuNRDs/MI-GR/SPE kullanılarak gerçekleştirilen farklı tarama hızlarındaki dönüşümlü voltamogramlar (Tarama hızları: (a) 10, (b) 25, (c) 50, (d) 100, (e) 150, (f) 200, (g) 300 ve (h) 400 mV s^{-1})



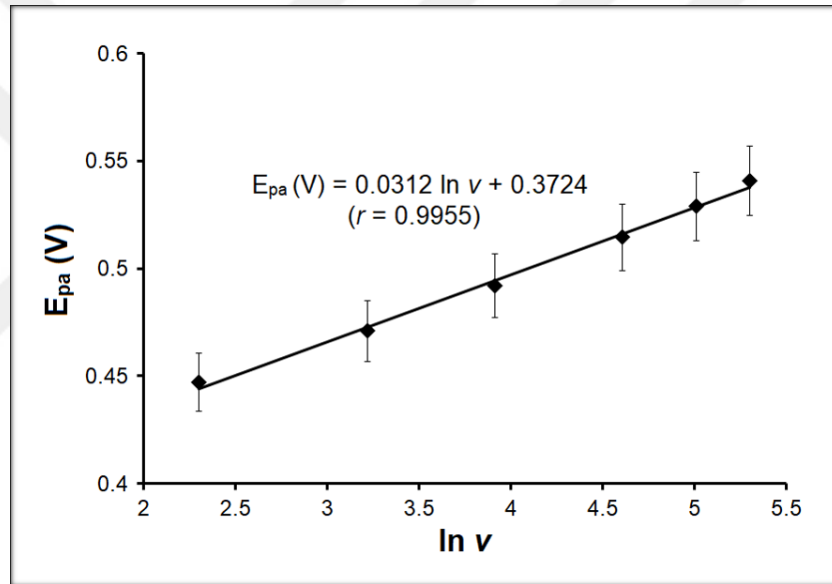
Şekil 3.58. Topotekan'ın farklı tarama hızlarında (v) elde edilen anodik pik akımlarının (I_{pa}) logaritmik grafiği

Tarama hızının artışı, topotekan'ın anodik pik potansiyelini pozitif değerlere doğru kaydırmıştır. Potansiyeldeki kayma, elektrokimyasal reaksiyonun tersinmez

oksidasyon reaksiyonu olduğunu göstermiştir. Topotekan'ın oksidasyonunda transfer olan elektron sayısı Laviron eşitliği kullanılarak hesaplanmıştır (Laviron, 1974). Şekil 3.59'da görüldüğü üzere, tarama hızının logaritmik ifadesi elektroaktif maddenin pik potansiyeli ile doğru orantılıdır. Elde edilen doğrunun eğimi kullanılarak, topotekan'ın elektrokimyasal oksidasyonunda transfer olan elektron sayısı 1 olarak hesaplanmıştır (Şekil 3.58). Elde edilen eğrinin doğru denklemi ve regresyon katsayısı:

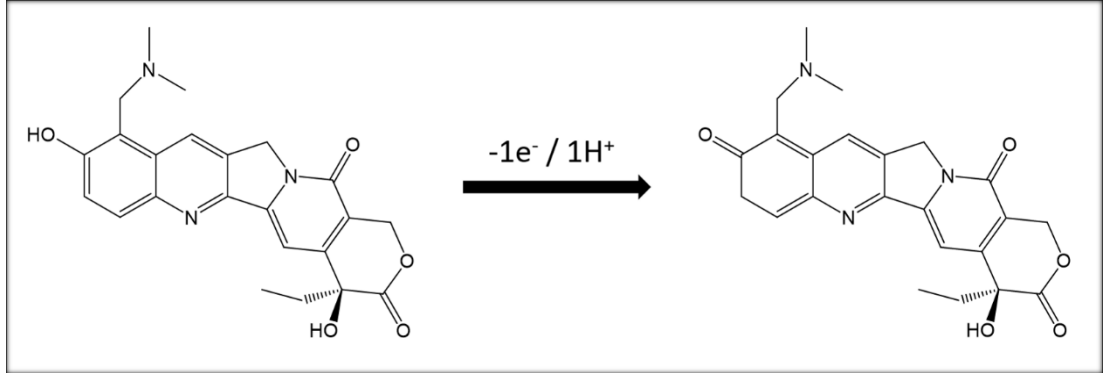
$$E_{pa} = 0.0312 \ln v + 0.3724 \quad (r = 0.9955)$$

şeklinde hesaplanmıştır.



Şekil 3.59. Topotekan'ın farklı tarama hızlarındaki (v) doğal logaritmik değerlerine karşı anodik pik potansiyelerin (E_{pa}) grafiği

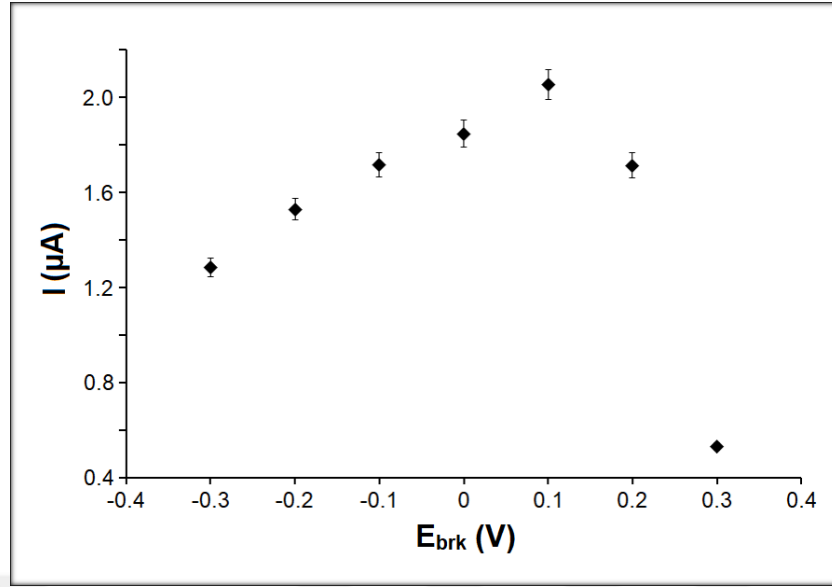
Topotekan'ın oksidasyon reaksiyonu Şekil 3.60'da belirtilmiştir. Topotekan'ın oksidasyonu sırasında aktarılan elektron ve proton, yapıda bulunan kamptotesin grubuna bağlı hidroksil grubunun karbonil grubuna dönüşmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.



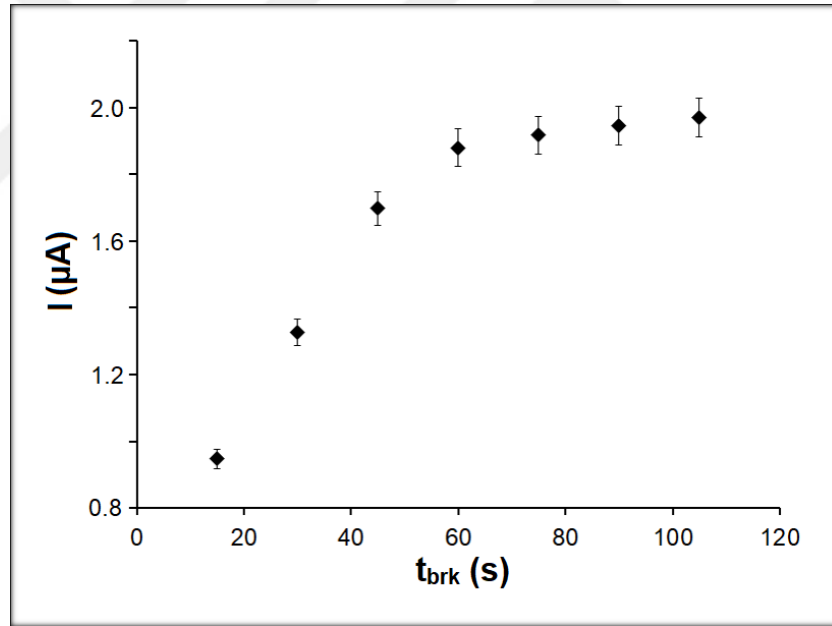
Şekil 3.60. Topotekan'ın AuNRDs/MI-GR/SPE yüzeyinde gerçekleşen oksidasyon mekanizması

3.3.3.2. Biriktirme Potansiyeli ve Süresinin Optimizasyonu

AuNRDs/MI-GR/SPE yüzeyin adsorpsiyon özelliği AdsDPV kullanılarak incelenmiştir. Biriktirme potansiyeli ve süresi'nin topotekan'ın pik akımına etkisi, 1.0 μM topotekan içeren pH 7.0 PBS içerisinde gerçekleştirilmiştir. Şekil 3.61'de, uygulanan E_{brk} değeri topotekan'ın anodik pik potansiyelinden daha negatif değerlere doğru kaydıka topotekan'ın anodik pik akımının arttığı ve sonra azaldığı saptanmıştır. Elde edilen biriktirme potansiyeli optimizasyonun Langmuir izotermiyle uyumlu olduğu gözlemlenmiştir (Bard ve ark., 2001). Maksimum anodik pik akımının elde edildiği E_{brk} değeri 0.1 V olarak tespit edilmiştir. Biriktirme süresi arttıkça topotekan'ın anodik pik akımında kademeli olarak artma gözlemlenmiş olup 60 s'ye ulaşıldığında maksimum pik akımı değerine ulaşılmıştır. Biriktirme süresi 60 s'den fazla olduğu durumlarda, bahsi geçen etken maddenin pik akımlarında herhangi bir değişiklik gözlemlenmeyip sabit kaldığı tespit edilmiştir (Şekil 3.62). Pik akımında saptanan sabit değer, AuNRDs/MI-GR/SPE yüzeyindeki analit miktarının doygunluğa ulaşmasından kaynaklanmaktadır. Optimal E_{brk} ve t_{brk} değerleri sırasıyla 0.1 V ve 60 s olarak belirlenmiştir.



Şekil 3.61. Biriktirme potansiyelinin topotekan'ın anodik akımına etkisi



Şekil 3.62. Biriktirme süresinin topotekan'ın anodik akımına etkisi

3.3.4. Topotekan'ın AdsDPV Kullanılarak Gerçekleştirilen Elektrokimyasal Analizi

Optimize edilmiş deneysel şartlarda (pH: 7.0 PBS, E_{brk} : 0.1 V, t_{brk} : 60 s, Tarama hızı: $50 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$) topotekan'ın elektrokimyasal analizi AdsDPV kullanılarak gerçekleştirilmiştir. AuNRDs/MI-GR/SPE ile gerçekleştirilen topotekan analizinde doğrusal çalışma aralığı $0.1\text{--}16.0 \text{ }\mu\text{M}$ olarak hesaplanmıştır. Topotekan konsantrasyonu ile pik akımı arasındaki ilişkiyi gösteren doğru denklemi ve korelasyon katsayısı:

$$I_{pa} (\mu\text{A}) = 0.1023 C_{\text{Topotekan}} (\mu\text{M}) + 0.1233 (r= 0.9959)$$

şeklinde hesaplanmıştır.

Topotekan'ın doğrusal çalışma aralığına ait voltamogramlar ve elde edilen kalibrasyon eğrisi Şekil 3.63 ve 3.64'de verilmiştir. Elde edilen kalibrasyon eğrisi denklemi kullanılarak hesaplanan çeşitli validasyon parametreleri Çizelge 3.7'de belirtilmiştir. Yöntemin TS ve TAS değerleri aşağıda belirtilen formüller yardımıyla hesaplanmıştır (USP 37, 2014).

$$TS = 3 \times \frac{SS}{m}$$

$$TAS = 10 \times \frac{SS}{m}$$

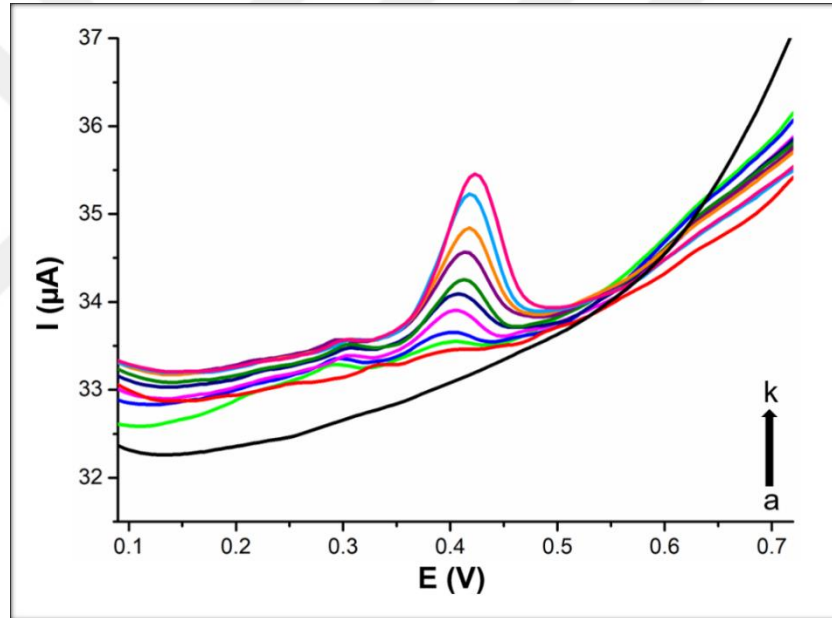
Formüllerdeki SS, kalibrasyon doğrusunun en düşük konsantrasyonu için alınan 10 tane ölçümün standart sapmasını, m ise kalibrasyon doğrusunun eğimini ifade etmektedir.

Geliştirdiğimiz AuNRDs/MI-GR/SPE'nin tekrarlanabilirlik ve tekrar üretilebilirlik çalışmaları, $1.0 \text{ }\mu\text{M}$ topotekan çözeltisi içerisinde belirlenen optimal deney şartlarında AdsDPV kullanılarak gerçekleştirilmiştir. AuNRDs/MI-GR/SPE'nin tekrarlanabilirliğinin ve tekrar üretilebilirliğinin gösterilmesi noktasında,

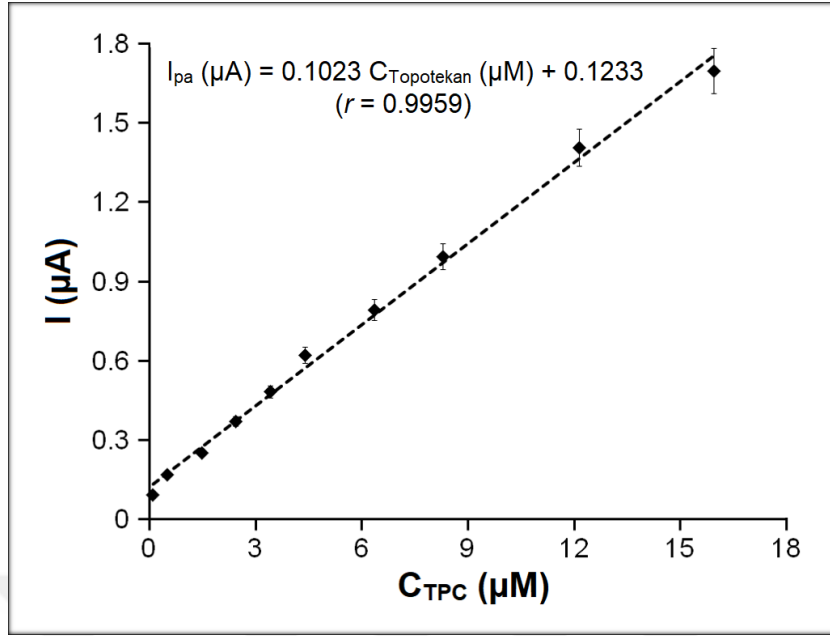
ölçüm sonuçlarının %BSS değerleri hesaplanmış ve elde edilen sonuçlar Çizelge 3.3'de gösterilmiştir. %BSS değerleri aşağıda belirtilen formül yardımıyla hesaplanmıştır.

$$\%BSS = \frac{SS}{X_{ort}} \times 100$$

Formüldeki SS, ölçülen sonuçlarının standart sapmasını, X_{ort} değeri ise ölçüm sonuçlarının ortalamasını ifade etmektedir.



Şekil 3.63. pH 7.0 PBS içerisinde hazırlanan çeşitli konsantrasyonlardaki topotekan için elde edilen AdsDPV eğrileri; (a) destek elektrolit, (b) 0.1 μM , (c) 0.5 μM , (d) 1.5 μM , (e) 3.40 μM , (f) 4.40 μM , (g) 6.35 μM , (h) 8.30 μM , (i) 12.10 μM ve (j) 16.0 μM



Şekil 3.64. Topotekan konsantrasyonuna karşı elde edilen anodik pik akımlarının oluşturduğu doğrusal kalibrasyon eğrisi

Çizelge 3.7. AuNRDs/MI-GR/SPE kullanılarak gerçekleştirilen topotekan'ın elektrokimyasal analizi sonucu elde edilen validasyon parametreleri

Parametreler	AuNRDs/MI-GR/SPE
Ölçülen potansiyel, mV	415
Doğrusal çalışma aralığı, μM	0.1 – 16.0
Eğim, μA/μM	0.1023
Kesişim, μA	0.1233
Korelasyon katsayısı (R ²)	0.9959
TS, nM	22.0
TAS, nM	66.0
Tekrarlanabilirlik (%BSS)*	3.10
Tekrar üretilebilirlik (%BSS)*	3.82

* Tekrarlanabilirlik ve tekrar üretilebilirlik çalışmaları için elde edilen %BSS değeri ölçüm sayısı 5'tir.

3.3.5. Girişim ve Stabilite Çalışmaları

Topotekan'ın analizi sırasında girişim etkisinin araştırılması noktasında, analiz ortamına bazı potansiyel girişim maddeleri ilave edilerek AuNRDs/MI-GR/SPE ile topotekan'ın analizi gerçekleştirilmiştir. Potansiyel girişim maddeleri olarak kanda da bulunan askorbik asit, dopamin, glukoz, ürik asit gibi biyolojik maddeler ve K^+ , Na^+ , Mg^{2+} , Cl^- , NO_3^- , SO_4^{2-} vb. katyonik ve anyonik maddeler belirlenmiştir. Analiz ortamına topotekan'ın 100 kat fazla konsantrasyonuna sahip girişim maddeleri ilave edilerek topotekan'ın pik potansiyeli ve akıma etkisi incelenmiştir. Çizelge 3.8'de, ortama ilave edilen potansiyel girişim maddelerinin topotekan'ın elektrokimyasal sinyaline etkisinin %5'in (%BH) altında olduğu görülmüştür. Girişim maddelerinin topotekan'ın anodik pik potansiyeline önemli miktarda etkisi olmadığı gözlemlenmiştir. Elde edilen veriler, AuNRDs/MI-GR/SPE'in girişim maddeleri varlığında topotekan'ı seçici olarak tayin eden sensör olduğunu kanıtlamıştır.

Çizelge 3.8. AuNRDs/MI-GR/SPE kullanılarak topotekan'ın farklı girişim maddeleri varlığında elde edilen seçicilik sonuçları (n=3)

Girişim maddeleri	Girişim madde konsantrasyonu (μM)	Topotekan Konsantrasyonu (μM)	Sinyaldeki Bağlı hata (%)
Askorbik asit	1000	10	2.12
Dopamin	1000	10	1.74
Glukoz	1000	10	1.24
Ürik asit	1000	10	1.38
Na^+	1000	10	2.62
K^+	1000	10	0.69
Ca^{2+}	1000	10	3.08
SO_4^{2-}	1000	10	2.62
NO_3^-	1000	10	0.69
Cl^-	1000	10	3.08

* % Bağlı hata = $(X - \mu) / \mu \times 100$; X: ölçülen anodik pik akımları ortalaması, μ : doğru kabul edilen pik akımları ortalaması

AuNRDs/MI-GR/SPE'in stabilite ölçümleri, optimize şartlarda 1.0 μM topotekan çözelti içerisinde 1 aylık süre boyunca gerçekleştirilmiştir. 20 gün sonunda topotekan'ın anodik pik akımında %9.6 azalma tespit edilmiştir. Elde edilen sonuçlar, tarafımızca geliştirdiğimiz elektrokimyasal sensörün topotekan'ın tayini için yüksek stabiliteye sahip olduğunu ispatlamıştır.

3.3.6. Kan Serum Örneklerinden Topotekan İçin Yapılan Geri Kazanım Çalışmaları

AuNRDs/MI-GR/SPE'in uygulanabilirliğinin araştırılması noktasında, gerçek örnek olarak Sigma-Aldrich® firmasından temin edilen kan serumu seçilmiştir. Kan serumu içerisindeki topotekan miktarı standart ekleme metodu kullanarak AdSDPV ile tayin edilmiştir. Ön deriştirme ile hazırlanan topotekan içeren kan serumu örnekleri, optimize edilmiş şartlar altında tarafımızca geliştirilen AuNRDs/MI-GR/SPE kullanarak analiz edilmiştir. Çizelge 3.9'da, topotekan içeren kan serumu örnekleri üzerine bilinen miktarda standart topotekan çözelti ilave edilerek geri kazanım çalışmaları yapılmıştır. Ortalama % geri kazanım değerleri sırasıyla 99.8 ve 100.07 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca, geliştirdiğimiz yöntem sonucu elde edilen topotekan miktarlarının doğruluğunun tespiti için t değerleri hesaplanmıştır. İki farklı konsantrasyon için hesaplanan t değerleri sırasıyla 0.07 ve 0.38 olarak bulunmuştur.

Çizelge 3.9. AuNRDs/MI-GR/SPE kullanılarak kan serumundan gerçekleştirilen topotekan'ın miktar tayin sonuçları (n=5)

Parametreler	AuNRDs/MI-GR/SPE	
Eklenen miktar (μM)	2.0	3.0
Bulunan miktar (μM)	2.001 ± 0.041	2.993 ± 0.063
% BSS	2.02	2.30
% Geri kazanım	100.07	99.80
t değeri	0.07	0.38
Güven aralığı (μM)	2.001 ± 0.05	2.993 ± 0.078

* %95 güven seviyesinde n=5 için $t_{\text{kritik}} = 2.78$ 'dir.

4. TARTIŞMA

Tez projemiz kapsamında öncelikle geliştirdiğimiz nanomateryallerin ve nanoparçacıkların çeşitli spektroskopik ve mikroskopik tekniklerle karakterizasyonu yapılarak önerilen yöntemlerin etkinliği ve elde edilen materyallerin doğruluğu test edilmiştir. 1T fazında MoS₂ eksfoliasyonunda yeni ve etkili bir metal interkalasyon yöntemi geliştirilmiştir. Yüksek elektron potansiyeline sahip NaK metalinin kullanıldığı yöntem sonucunda, %94.0 1T fazına sahip MoS₂ nanotabakalar elde edilmiştir.

MoS₂ yapısındaki 1T faz oranı arttıkça materyalin iletkenliği artmıştır. Gerçekleştirdiğimiz DV ve EIS ölçümleri sonucunda, 1T-MoS₂'ün 2H-MoS₂'ye kıyasla daha yüksek elektron aktarım hızına ve iletkenliğe sahip olduğu gözlemlenmiştir. 1T-MoS₂'ün elektrokimyasal açıdan daha etkin sensör materyali olarak kullanabileceği ispatlanmıştır.

1T-MoS₂'ün yüzeyi iki farklı şekile sahip altın nanoparçacıklarla modifiye edilerek elektron transfer kabiliyetinin geliştirilmesi amaçlanmıştır. Altın nanoküreler ve altın nanoçubuklar, tohum büyütme yöntemiyle hazırlanmış, ve UV-GB ve TEM teknikleri kullanılarak karakterize edilmiştir. Altın nanoküreler ve nanoçubuklar, 1T-MoS₂ yüzeyine modifiye edilerek elektrokimyasal etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Elde ettiğimiz sonuçlar, altın nanoçubuklarla katılanmış 1T-MoS₂ yüzeyin altın nanokürelere göre daha hızlı elektron transfer hızına sahip olduğunu göstermiştir.

Tez çalışmamızda kullanılan MI-GR'nin hazırlanmasında, metal interkalasyon yöntemi kullanılmıştır. İki boyutlu materyaller, hazırlanma yöntemlerine göre uygulama alanı bulmaktadır. Sensör amaçlı grafen hazırlanmasında en çok kullanılan yöntem, kimyasal yöntem ile grafen sentezidir. Kimyasal yöntem sonucu elde edilen grafen yüzeyinde belirli oranda oksijen içeren fonksiyonel gruplar meydana gelmektedir. Grafen yüzeyin fonksiyonel grup içermesi iletkenliğini azaltmaktadır.

Tez çalışmamız kapsamında, metal interkalasyon yöntemi kullanılarak grafitten tek basamakta grafen sentezi gerçekleştirilmiştir. Elde edilen yığın haldeki grafen'in fonksiyonel grup içermemesi, C/O oranının yüksek olması ve birkaç tabaka şeklinde izole edilebilmesi gibi önemli avantajları göz önüne alındığında, hazırlanan MI-GR'nin kuvvetli bir sensör materyal adayı olarak kullanımını ön plana çıkarmıştır. Metal interkalasyon yöntemiyle hazırlanan grafen'in elektrokimyasal açıdan etkinliğinin karşılaştırılması için kimyasal yöntem ile grafen sentezi de gerçekleştirilmiştir. DV ve impedans ölçümleri sonucunda, metal interkalasyon yöntemiyle hazırlanan grafen'in kimyasal yöntem ile hazırlanan grafen'e kıyasla daha yüksek iletkenliğe ve elektron aktarım hızına sahip olduğu saptanmıştır.

Grafen yüzeylerin, metal nanoparçacıklarla modifikasyonu elektrokatalitik aktivite ve elektrokimyasal performansı artırmaktadır. Altın nanoçubuklar ile katkılanmış grafen yüzeylerin elektrokimyasal aktiviteleri, DV ve EIS yöntemleriyle test edilmiştir. Altın nanoçubuklar katkılı grafen yüzeyin heterojen elektron aktarım hız sabiti değeri $1.12 \times 10^{-2} \text{ cm s}^{-1}$ olarak hesaplanmıştır. AuNRDs/ MI-GR /SPE için hesaplanan elektron aktarım hız sabiti değeri, günümüze kadar yapılan çalışmaların sonuçları ile karşılaştırılmış ve elde edilen sonuç AuNRDs/ MI-GR/SPE'nin elektrokimyasal sensör performansının yüksek olduğunu göstermiştir.

Geliştirdiğimiz elektrokimyasal sensörler ile doksorubisin ve topotekan'ın analizi gerçekleştirilmiştir. AuNRDs/1T-MoS₂/SPE kullanılarak doksorubisin'in elektrokimyasal davranışı farklı pH ortamlarında DV ile incelenmiştir. Elde ettiğimiz voltametrik sinyaller incelendiğinde, en yüksek anodik akımın pH 6.0'da elde edildiği tespit edilmiştir. DV ile gerçekleştirdiğimiz hız taraması çalışması sonucu, doksorubisin'in geliştirdiğimiz modifiye elektrot yüzeyine taşınma mekanizmasının adsorpsiyon kontrollü olduğu belirlenmiştir. Hız taraması çalışmasında, anodik pik potansiyelinin (E_{pa}) tarama hızının doğal logaritmasına karşı ($\ln v$) grafiğinde elde edilen doğrunun eğimi kullanılarak elektrot yüzeyinde gerçekleşen doksorubisin'in oksidasyon reaksiyonunda aktarılan elektron sayısı hesaplanmıştır. Doksorubisin için aktarılan elektron sayısı 1 olarak bulunmuştur.

Doksorubisin için belirlediğimiz adsorpsiyon kontrollü elektrot mekanizmasının ardından biriktirme basamaklarının optimizasyonu gerçekleştirilmiştir. E_{brk} ve t_{brk} için optimal değerler -0.2 V ve 90 s olarak bulunmuştur. AuNRDs/1T-MoS₂/SPE kullanılarak AdsDPV ile gerçekleştirdiğimiz doksorubisin'in elektrokimyasal analizinde, doğrusal çalışma aralığı 0.01 – 9.50 μ M (r: 0.9960) ve teşhis sınırı 2.50 nM olarak hesaplanmıştır. Geliştirdiğimiz elektrokimyasal sensörün analitik performansı günümüze kadar yapılmış benzer çalışmalar ile kıyaslanmış ve sonuçlar karşılaştırmalı olarak Çizelge 4.1'de gösterilmiştir. Çizelge 4.1'deki sonuçlar incelendiğinde, geliştirdiğimiz AuNRDs/1T-MoS₂/SPE'nin doksorubisin'e karşı yüksek elektrokatalitik aktivite ve analitik performans gösterdiği belirlenmiştir.

Tarafımızca geliştirilen AuNRDs/1T-MoS₂/SPE'nin uygulanabilirliğinin belirlenmesinde, seçicilik ve gerçek numune analizi yapılmıştır. Seçicilik çalışmasında, girişim maddeleri olarak antineoplastik ilaç etken maddesi 5-florourasil, biyolojik moleküller olan dopamin, glukoz, askorbik asit, ürik asit ve Na⁺, Mg²⁺, Cl⁻ ve SO₄²⁻ gibi iyonlar seçilmiştir. Belirlenen girişim maddeleri varlığında gerçekleştirilen doksorubisin analizi sonucunda elde edilen veriler, AuNRDs/1T-MoS₂/SPE'nin belirlenen girişim maddelerinin varlığında doksorubisini seçici bir şekilde tayin ettiğini göstermiştir. Analitik uygulama için, gerçek numune olarak yapay kan serumu seçilmiştir. Deriştirme yöntemiyle üç farklı konsantrasyonda AuNRDs/1T-MoS₂/SPE kullanarak gerçekleştirdiğimiz doksorubisin analizinde, ortalama yüzde geri kazanım değerleri sırasıyla % 99.2, 99.7 ve 100.8 olarak bulunmuştur. Doksorubisin için hesapladığımız t değerleri, %95 olasılık düzeyindeki t_{kritik} değeri (n=5 için) ile karşılaştırılmış ve elde edilen t değerlerinin t_{kritik} değerinden küçük olduğu görülmüştür. Bu sonuç, deneysel olarak bulunan miktarlar ile ortama ilave ettiğimiz miktarlar arasında anlamlı bir fark olmadığını, dolayısıyla %95 olasılıkta doksorubisin için hesapladığımız ortalama miktarların doğru kabul edilebilir olduğunu göstermiştir. Elde ettiğimiz sonuçlar, geliştirdiğimiz elektrokimyasal sensör'ün kan serumu ortamından doksorubisin'i başarılı bir şekilde tayin ettiğini göstermiştir.

Çizelge 4.1. Dokсорubisin'in kantitatif tayini için geliştirilen elektrokimyasal sensörlerin karşılaştırılması

Sensörler	Metot	Çalışma aralığı (µM)	Teşhis sınırı (nM)	Referans
PARG-GCE	DPV	0.069 – 1.08	69.0	(Soleymani ve ark., 2017)
CuNPs-CB-Nafion/GCE	KDV	0.45 – 5.1	24.0	(Materon ve ark., 2018)
Nano-titania/nafion kompozit	DTV	0.005 – 2.0	1.0	(Fei ve ark., 2009)
MWNTs/Poli-L-lizin modifiye perde baskılı elektrot	KDV	0.0025 – 0.25	1.0	(Peng ve ark., 2016)
OMWCNT/GCE	KDV	0.04 – 90.0	8.5	(Haghshenas ve ark., 2016)
CoFe ₂ O ₄ /MWCNT-modifiye elektrot	DPV	0.00005 – 1.15	0.01	(Taei ve ark., 2016)
MWCNTs/Pt elektrot	DV	0.09 – 7.36	3.0	(Hajian ve ark., 2017)
PS/Fe ₃ O ₄ -GO-SO ₃ H/GC	DPV	0.049 – 3.5	4.9	(Soleymani ve ark., 2016)
MWCNTs-COOH/GCE	DPV	0.0082 – 0.019	1.7	(Zhang ve ark., 2010)
GQD-GCE	DPV	0.018 – 3.6	16.0	(Hasanzadeh ve ark., 2016)
Poli(NR)-tiyasaliks[4]aren A – NR yüzey temelli DNA sensor	DPV	0.1 – 100.0	0.05	(Evtugyn ve ark., 2015)
AgNPs-CDs-rGO/GCE	DPV	0.01 – 2.5	2.0	(Guo ve ark., 2017)
Siklodekstin-grafen hibrit	DPV	0.01 – 0.2	0.1	(Guo ve ark., 2011)
EMITFB/CuO-SWCNTs/CPE	KDV	0.03 – 900.0	6.0	(Fouladgar, 2018)
Au/N-prGO-CS	DPV	0.01 – 15.0	10.0	(Chekin ve ark., 2019)
AuNRDs/1T-MoS ₂ /SPE	DPV	0.01 – 9.50	2.5	Tez çalışmamızda

Tez çalışmamızda, geliştirdiğimiz grafen temelli elektrokimyasal sensör (AuNRDs/MI-GR/SPE) kullanılarak topotekan'ın elektrokimyasal davranışı farklı pH ortamlarında DV ile incelenmiştir. Voltametrik sinyaller incelendiğinde, en yüksek anodik pik akımın pH 7.0'de elde edildiği görülmüştür. DV ile gerçekleştirdiğimiz hız taraması çalışması sonucu topotekan'ın elektrot yüzeyine taşınma mekanizmasında, difüzyon ile birlikte adsorpsiyonun etkili olduğu belirlenmiştir. Hız taraması çalışmasında, anodik pik potansiyelinin (E_{pa}) tarama hızının doğal logaritmasına karşı ($\ln v$) grafiğinde elde edilen doğrunun eğimi kullanılarak elektrot yüzeyinde gerçekleşen topotekan'ın oksidasyon reaksiyonunda aktarılan elektron sayısı hesaplanmıştır. Topotekan için aktarılan elektron sayısı 1 olarak bulunmuştur.

Topotekan'ın AuNRDs/MI-GR/SPE üzerinde gerçekleşen elektrot reaksiyonunda, biriktirme basamakların optimizasyonu gerçekleştirilmiştir. E_{brk} ve t_{brk} için optimal değerler 0.1 V ve 60 s olarak bulunmuştur. AuNRDs/MI-GR/SPE kullanılarak AdsDPV ile gerçekleştirdiğimiz topotekan'ın elektrokimyasal analizinde, doğrusal çalışma aralığı 0.1 – 16.0 μM (r : 0.9959) ve teşhis sınırı 22.0 nM olarak hesaplanmıştır. Geliştirdiğimiz elektrokimyasal sensörün analitik performansı günümüze kadar geliştirilen benzer yöntemlerle kıyaslanmış ve sonuçlar karşılaştırmalı olarak Çizelge 4.2'de gösterilmiştir. Çizelge 4.2'deki sonuçlar incelendiğinde, geliştirdiğimiz AuNRDs/MI-GR/SPE'nin topotekan'a karşı yüksek elektrokatalitik aktivite ve analitik performans gösterdiği belirlenmiştir.

Geliştirdiğimiz AuNRDs/MI-GR/SPE'nin uygulanabilirliğinin belirlenmesi noktasında seçicilik ve gerçek numuneden analiz çalışmaları yapılmıştır. Seçicilik çalışmasında, potansiyel girişim maddeleri olarak dopamin, glukoz, askorbik asit, ürik asit gibi biyolojik moleküller ve K^+ , Na^+ , Mg^{2+} , Cl^- , NO_3^- , SO_4^{2-} gibi iyonlar seçilmiştir. Belirlenen girişim maddeleri varlığında gerçekleştirilen topotekan analizi sonucunda elde edilen veriler, AuNRDs/MI-GR/SPE'nin belirlenen girişim maddelerinin varlığında topotekan'ı seçici bir şekilde tayin ettiğini göstermiştir. Analitik uygulama için, gerçek numune olarak yapay kan serumu seçilmiştir. Deriştirme yöntemiyle iki farklı konsantrasyon için AuNRDs/MI-GR/SPE kullanarak gerçekleştirdiğimiz topotekan analizinde, ortalama geri kazanım değerleri sırasıyla

%99.80 ve %100.07 olarak bulunmuştur. Topotekan için hesapladığımız t değerleri, %95 olasılık düzeyindeki t_{kritik} değeri (n=5 için) ile karşılaştırılmış ve elde edilen t değerlerinin t_{kritik} değerinden küçük olduğu görülmüştür. Bu sonuç, deneysel olarak bulunan miktarlar ile ortama ilave ettiğimiz miktarlar arasında anlamlı bir fark olmadığını, dolayısıyla %95 olasılıkta topotekan için hesapladığımız ortalama miktarların doğru kabul edilebilir olduğunu göstermiştir. Elde ettiğimiz sonuçlar, geliştirdiğimiz elektrokimyasal sensör'ün kan serumu ortamından topotekan'ı başarılı bir şekilde tayin ettiğini göstermiştir.

Çizelge 4.2. Topotekan'ın kantitatif tayini için geliştirilen elektrokimyasal sensörlerin karşılaştırılması

Sensörler	Metot	Çalışma Aralığı (μM)	Teşhis sınırı (μM)	Referans
ds-DNA/ GPE	DPV	0.7 - 90.0	0.37	(Beitollahi ve ark.i 2017)
s-DNA-IL/GQDs/CPE	DPV	0.35 – 100.0	0.1	(Mahmoudi-Moghaddam ve ark., 2019)
CPE/1-BPr/CuO-NPs	DPV	0.7 – 800 .0	0.3	(Alavi-Tabari ve ark., 2018)
AB film	DPV	0.0047 – 0.95	0.00317	(Cheng ve ark., 2011)
NrG/MOICl/CP	KDV	0.6 – 800.0	0.27	(Mohammadian ve ark., 2018)
TiO ₂ /GRP/CHIT/GCE	KDV	0.23 – 2.85	0.29	(Saxena ve ark., 2014)
SWCNT-PGE	DPV	0.12 – 4.75	0.88	(Congur ve ark., 2015)
Su /PVC-NPOE jel	DPV	0.1 – 100.0	-	(Kim ve ark., 2015)
AuNRDs/MI-GR/SPE	DPV	0.1 – 16.0	0.022	Tez çalışmamızda

Sonuç olarak, tez projemiz kapsamında iki farklı etki mekanizmasına sahip antineoplastik ilaçlar olan doksorubisin ve topotekan'ın kan serumundan analizine yönelik iki boyutlu nanomateryal temelli elektrokimyasal sensörler geliştirilmiştir. Tasarladığımız elektrokimyasal sensörler'in her iki etken maddenin analizinde ön işlem gerektirmeyen, hızlı, ucuz, yüksek hassasiyet, seçicilik ve tekrarlanabilirliğe sahip olması hazırladığımız sensörlerin temel avantajları olarak ortaya çıkmaktadır. Ayrıca, geliştirdiğimiz elektrokimyasal sensörlerin taşınabilir olması dolayısıyla yerinde analize uygun analitik yöntemler olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle, tasarladığımız elektrokimyasal sensörler'in gelecekteki klinik uygulamalarda antineoplastik ilaç etken maddelerin tayininde kullanabilecek alternatif analitik yöntemler olacağı tarafımızca ön görülmüştür.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tez projemiz kapsamında, akciğer kanserinin tedavisinde etkin şekilde kullanılan antineoplastik ilaç etken maddeleri olan doksorubisin ve topotekan'ın biyolojik sıvılardan analizine yönelik iki boyutlu nanomateryal temelli elektrokimyasal nanosensörlerin geliştirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaç oluşturulurken, gelecekteki analitik uygulamalara yönelik kullan-at şeklinde kullanabilecek, yüksek hassiyete ve seçiciliğe sahip sensörlerin geliştirilmesi temel hedef olarak konulmuştur.

Doksorubisin ve topotekan analizi için iki boyutlu nanomateryaller kullanarak iki farklı elektrokimyasal sensör tasarımı yapılmıştır. Doksorubisin'in tayini için geliştirdiğimiz elektrokimyasal sensör tasarımı, perde baskılı elektrotların yüzeyleri, 1T-MoS₂ ve AuNRDs'ler ile modifiye edilmiştir. Hazırladığımız AuNRDs/1T-MoS₂/SPE ile farklı pH değerine sahip ortamlarda doksorubisin'in elektrokimyasal davranışı DV kullanılarak aydınlatılmıştır. Doksorubisin'in anodik pik akımları incelendiğinde, en uygun ortamın pH 6.0 fosfat tamponu olduğu saptanmıştır. Doksorubisin'in AuNRDs/1T-MoS₂/SPE üzerindeki elektrot reaksiyon mekanizmasının adsorpsiyon kontrollü olduğu belirlenmiştir. Doksorubisin'in maksimum miktarda AuNRDs/1T-MoS₂/SPE yüzeyine adsorpsiyonu için biriktirme basamaklarının optimizasyonu gerçekleştirilmiştir. Optimize edilen şartlar altında, AuNRDs/1T-MoS₂/SPE ile AdsDPV kullanılarak doksorubisin için gerekli validasyon çalışmaları yapılmıştır. Doksorubisin için tespit edilen doğrusal çalışma aralığı 0.01 – 9.50 µM ve teşhis sınırı ise 2.5 nM olarak hesaplanmıştır.

Topotekan'ın tayini için, MI-GR ve AuNRDs ile modifiye edilmiş perde baskılı elektrotlar tarafımızca geliştirilmiştir. Hazırladığımız AuNRDs/MI-GR/SPE ile topotekan'ın farklı pH ortamlarındaki elektrokimyasal davranışı araştırılmış ve elde edilen anodik pik akımları incelendiğinde en uygun ortamın pH 7.0 de olduğu belirlenmiştir. Topotekan'ın elektrokimyasal oksidasyonunun tarama hızına karşı

cevabı incelenmiş ve topotekan'ın elektrot yüzeyine taşınma mekanizmasının difüzyon ile birlikte adsorpsiyon kontrollü olduğu belirlenmiştir. Topotekan'ın maksimum miktarda AuNRDs/MI-GR/SPE yüzeyine adsorpsiyonu için biriktirme basamaklarının optimizasyonu gerçekleştirilmiştir. Optimize edilen şartlar altında, AuNRDs/MI-GR/SPE ile AdsDPV kullanılarak topotekan için gerekli validasyon çalışmaları yapılmıştır. Topotekan için tespit edilen doğrusal çalışma aralığı 0.1 – 16.0 μM ve teşhis sınırı ise 22.0 nM olarak hesaplanmıştır.

Doksorubisin ve topotekan için geliştirdiğimiz elektrokimyasal sensörlerin analitik performansları günümüze kadar yapılmış benzer çalışmalarla kıyaslanmış ve tez projesi kapsamında duyarlı elektrokimyasal sensörler geliştirildiği kanaatine varılmıştır. Ayrıca, tarafımızca geliştirdiğimiz elektrokimyasal sensörler ile her iki antineoplastik ilaç etken maddesi için seçicilik ve % geri kazanım çalışmaları yapılmıştır. Seçicilik çalışmalarında, geliştirdiğimiz elektrokimyasal sensörler ile belirlenen potansiyel girişim maddeleri varlığında doksorubisin ve topotekan'ın analizleri gerçekleştirilmiştir. Yapay kan serumu ortamından doksorubisin ve topotekan'ın elektrokimyasal analizi başarılı şekilde uygulanmıştır. Elde edilen seçicilik ve % geri kazanım sonuçları, tarafımızca geliştirilen elektrokimyasal sensörlerin doksorubisin ve topotekan'a karşı seçici olduğunu göstermiştir.

Sonuç olarak, doksorubisin ve topotekanın kan serumundan doğrudan tayini için geliştirdiğimiz hassas ve seçici MoS_2 ve grafen temelli elektrokimyasal sensörlerin, antrasiklin antibiyotik ve topoizomeras inhibitör grubunda yer alan antineoplastik ajanların analizlerinde alternatif analitik yöntemler olarak kullanılabileceği tarafımızca ön görülmektedir.

ÖZET

Bazı Antineoplastik İlaçların Miktar Tayinine Yönelik İki Boyutlu Nanomateriyal Temelli Elektrokimyasal Sensörlerin Tasarımı

Tez çalışmasında, akciğer kanserinin tedavisinde kullanılan iki farklı antineoplastik ilaç etken maddesinin biyolojik sıvılardan analizine yönelik iki boyutlu (2B) nanomateriyal temelli elektrokimyasal nanosensörler geliştirilmiştir. Sensör materyalleri olarak kullanılan molibden disülfür (MoS_2) ve grafen, metal interkalasyon yöntemiyle hazırlanmıştır. Sentezlenen 2B nanomateriyaller, çeşitli spektroskopik ve mikroskopik yöntemlerle karakterize edilmiştir. Metalik faza sahip MoS_2 (1T- MoS_2) ve grafen (MI-GR)'in yüzeyleri homojen altın nanoçubuklarla (AuNRDs) modifiye edilmiş ve perde baskılı elektrotlar üzerine kaplanarak tez projesi kapsamında kullanılacak elektrokimyasal sensörler (AuNRDs/1T- MoS_2 /SPE ve AuNRDs/MI-GR/SPE) tasarlanmıştır. Doksorubisin'in elektrokimyasal davranışı AuNRDs/1T- MoS_2 /SPE üzerinde dönüşümlü voltametri (DV) ve diferansiyel puls voltametri (DPV) ile gerçekleştirilmiştir. AuNRDs/1T- MoS_2 /SPE, doksorubisin'in oksidasyonuna karşı yüksek elektrokatalitik aktivite göstermiş olup, 0.01 – 9.50 μM doğrusal çalışma aralığı ve 2.50 nM teşhis sınırına sahiptir.

Topotekan'ın elektrokimyasal davranışı, AuNRDs/MI-GR/SPE üzerinde DV ve DPV ile incelenmiş ve topotekan'ın yükseltgenmesine karşı yüksek elektrokatalitik aktivite elde edilmiştir. Tarafımızca geliştirilen AuNRDs/MI-GR/SPE, 0.1 – 16.0 μM doğrusal çalışma aralığı ve 22.0 nM teşhis sınırına sahiptir.

Geliştirdiğimiz elektrokimyasal sensörlerin uygulanabilirliği, etken maddeler içeren kan serumundan uygulamalar yapılarak gösterilmiştir. Elde edilen sonuçlar, geliştirdiğimiz elektrokimyasal sensörlerin önerilen antineoplastik ilaç etken maddelerin biyolojik sıvılardaki tayinlerinde kullanılabilecek alternatif yöntemler olduğunu ispatlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Doksorubisin, Elektrokimyasal nanosensör, Grafen, Molibden disülfür, Topotekan

SUMMARY

Design of Electrochemical Sensors Based on Two Dimensional Nanomaterial for the Determination of Some Antineoplastic Drugs

In thesis study, we developed the electrochemical nanosensors based on two dimensional (2D) nanomaterial for the determination of two different antineoplastic drugs, which are used in the treatment of lung cancer, in biological fluids. Molybdenum disulfide (MoS_2) and graphene, which are used as the sensor materials, were effectively synthesized by metal intercalation route. The prepared 2D nanomaterials were characterized by various spectroscopic and microscopic techniques. The surfaces of MoS_2 with a metallic phase (1T- MoS_2) and graphene (MI-GR) were firstly modified with homogenously prepared gold nanorods (AuNRDs) and then coated onto screen printed electrodes to prepare the desired electrochemical sensors (AuNRDs/1T- MoS_2 /SPE and AuNRDs/MI-GR/SPE) used in the scope of thesis. The electrochemical behavior of doxorubicin on AuNRDs/1T- MoS_2 /SPE was investigated by cyclic voltammetry (DV) and differential pulse voltammetry (DPV). AuNRDs/1T- MoS_2 /SPE demonstrated a high electrocatalytic activity towards the oxidation of doxorubicin with a large linear working range in the concentration of 0.01 – 9.50 μM and a low detection limit of 2.50 nM.

The electrochemical behavior of topotecan was investigated by DV and DPV on AuNRDs/MI-GR/SPE, and it showed a high electrocatalytic activity towards the oxidation of topotecan. The developed AuNRDs/MI-GR/SPE has a linear working range in the concentration of 0.1 – 16.0 μM with a low detection limit of 22.0 nM.

The applicability of the developed electrochemical sensors has been demonstrated by analyzing of drug molecules in human blood serum. The results prove that the developed electrochemical sensors could be utilized as the alternative analytical methods in the determination of the proposed antineoplastic drugs in biological fluids.

Keywords: Doxorubicin, Electrochemical nanosensor, Graphene, Molybdenum disulfide, Topotecan

KAYNAKLAR

- ABELLÁN G, SCHIROWSKI M, EDELTHALHAMMER KF, FICKERT M, WERBACH K, PETERLIK H, HAUKE F, HIRSCH A (2017). Unifying Principles of the Reductive Covalent Graphene Functionalization. *J Am Chem Soc.*, **139**:5175–5182.
- ACERCE M, VOIRY D, CHHOWALLA M (2015). Metallic 1T phase MoS₂ nanosheets as supercapacitor electrode materials. *Nat Nanotechnol.*, **10**:313–318.
- AHMADI M, MADRAKIAN T, AFKHAMI A (2015). Solid phase extraction of doxorubicin using molecularly imprinted polymer coated magnetite nanospheres prior to its spectrofluorometric determination. *New J Chem.*, **39**:163--171
- AHMED S, KISHIKAWA N, OHYAMA K, WADA M, NAKASHIMA K, KURODA N (2009). Selective determination of doxorubicin and doxorubicinol in rat plasma by HPLC with photosensitization reaction followed by chemiluminescence detection. *Talanta*, **78**:94–100.
- ALAVI-TABARI SAR, KHALILZADEH MA, KARIMI-MALEH H, ZAREYEE D (2018). An amplified platform nanostructure sensor for the analysis of epirubicin in the presence of topotecan as two important chemotherapy drugs for breast cancer therapy. *New J Chem.*, **42**:3828–3832.
- AMIRI A, NARAGHI M, AHMADI G, SOLEYMANIHA M, SHANBEDI M (2018). A review on liquid-phase exfoliation for scalable production of pure graphene, wrinkled, crumpled and functionalized graphene and challenges. *Flat Chem.*, **8**:40–71.
- ANBAZHAGAN R, VADIVELMURUGAN A, TSAI HC, JENG RJ (2018). Surface-enhanced Raman scattering of alkyne-conjugated MoS₂: A comparative study between metallic and semiconductor phases. *J Mater Chem C.*, **6**:1071–1082.
- ANTOLINI E (2012). Graphene as a new carbon support for low-temperature fuel cell catalysts. *Appl Catal B Environ.*, **123–124**:52–68.
- ASPEREN JV, TELLINGEN OV, BEIJNEN JH (1998). Determination of doxorubicin and metabolites in murine specimens by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B.*, **712**:129-143.
- BALANDIN AA, GHOSH S, BAO W, CALIZO I, TEWELDEBRHAN D, MIAO F, LAU CN (2008). Superior thermal conductivity of single-layer graphene. *Nano Lett.*, **8**:902–907.
- BARD AJ, FAULKNER LR, BAGOTSKY VS (2001). Electrochemical Methods Fundamentals of Electrochemistry. John Wiley & Sons Inc., Newyork, USA.
- BEITOLLAHI H, DEGHANNOUDEH G, MOGHADDAM HM, FOROOTANFAR H (2017). A sensitive electrochemical DNA biosensor for anticancer drug topotecan based on graphene carbon paste electrode. *J Electrochem Soc.*, **164**:812–817.

- BENSON EE, ZHANG H, SCHUMAN SA, NANAYAKKARA SU, BRONSTEIN ND, FERRERE S, BLACKBURN JL, MILLER EM (2018). Balancing the Hydrogen Evolution Reaction, Surface Energetics, and Stability of Metallic MoS₂ Nanosheets via Covalent Functionalization. *J Am Chem Soc.*, **140**:441–450.
- BIRKHOLZ M (2006). Thin Film Analysis by X-Ray Scattering. Wiley-VCH, Weinheim, Germany.
- BOLOTIN KI, SIKES KJ, JIANG Z, KLIMA M, FUDENBERG G, HONE J, KIM P, STORMER HL (2008). Ultrahigh electron mobility in suspended graphene. *Solid State Commun.*, **146**:351–355.
- BROWN KR, NATAN MJ (1998). Hydroxylamine seeding of colloidal Au nanoparticles in solution and on surfaces. *Langmuir*, **14**:726–728.
- BRUST M, WALKER M, BETHELL D, SCHIFFRIN DJ, WHYMAN R (1994). Synthesis of Thiol-derivatised Gold Nanoparticles in a two-phase Liquid–Liquid system. *J Chem Soc Chem Commun.*, **7**:801–802.
- BURKE TG, MALAK H, GRZYCZYNSKI I, MI Z, LAKOWICZ JR (1996). Fluorescence Detection of the Anticancer Drug Topotecan in Plasma and Whole Blood by Two-Photon Excitation. *Anal Biochem.*, **242**:266–270.
- CHEKIN F, MYSHIN V, YE R, MELINTE S, SINGH SK, KURUNGOT S, BOUKHERROUB R, SZUNERITS S (2019). Graphene-modified electrodes for sensing doxorubicin hydrochloride in human plasma. *Anal Bioanal Chem.*, **411**:1509–1516.
- CHEN K, WANG Q, NIU Z, CHEN J (2018). Graphene-based materials for flexible energy storage devices. *J Energy Chem.*, **27**:12–24.
- CHENG Q, DU Y, WU K, CHEN J, ZHOU Y (2011). Electrochemical detection of anticancer drug topotecan using nano-acetylene black film. *Colloid Surface B*, **84**:135–139.
- CHUA CK, PUMERA M (2014). Chemical reduction of graphene oxide: A synthetic chemistry viewpoint. *Chem Soc Rev.*, **43**:291–312.
- CONGUR G, ERDEM A, MESE F (2015). Electrochemical investigation of the interaction between topotecan and DNA at disposable graphite electrodes. *Bioelectrochemistry*, **102**:21–28.
- CONLEY HJ, WANG B, ZIEGLER JI, HAGLUND RF, PANTELIDES ST, BOLOTIN KI (2013). Bandgap engineering of strained monolayer and bilayer MoS₂. *Nano Lett.*, **13**:3626–3630.
- CORTÉS-FUNES H, CORONADO C (2007). Role of anthracyclines in the era of targeted therapy. *Cardiovasc Toxicol.* **7**:56–60.
- DAI C, YANG X, XIE H (2011). One-step synthesis of reduced graphite oxide-silver nanocomposite. *Mater Res Bull.*, **46**:2004–2008.
- DRESSELHAUS MS, JORIO A, HOFMANN M, DRESSELHAUS G, SAITO R (2010). Perspectives on carbon nanotubes and graphene Raman spectroscopy. *Nano Lett.*, **10**:751–758.

- DYKMAN L, KHLEBTSOV N (2012). Gold nanoparticles in biomedical applications: Recent advances and perspectives. *Chem Soc Rev.*, **41**:2256–2282.
- EDA G, YAMAGUCHI H, VOIRY D, FUJITA T, CHEN M, CHHOWALLA M (2011). Photoluminescence from chemically exfoliated MoS₂. *Nano Lett.*, **11**:5111–5116.
- EVTUGYN G, PORFIREVA A, STEPANOVA V, BUDNIKOV H (2015). Electrochemical Biosensors Based on Native DNA and Nanosized Mediator for the Detection of Anthracycline Preparations. *Electroanal.*, **27**:629–637.
- FANG Y, PAN J, HE J, LUO R, WANG D, CHE X, BU K, ZHAO W, LIU P, MU G, ZHANG H, LIN T, HUANG F (2018). Structure Re-determination and Superconductivity Observation of Bulk 1T MoS₂. *Angew Chem Int Ed.*, **57**:1232–1235.
- FEI J, WEN X, ZHANG Y, YI L, CHEN X, CAO H (2009). Voltammetric determination of trace doxorubicin at a nano-titania/nafion composite film modified electrode in the presence of cetyltrimethylammonium bromide. *Microchim Acta*, **164**:85–91.
- FERITAS LF, VARCA GHC, BATISTA JGS, LUGAO AB (2018). An Overview of the Synthesis of Gold Nanoparticles Using Radiation Technologies. *Nanomaterials*, **8**(939):1-23.
- FOULADGAR M (2018). CuO-CNT nanocomposite/ionic liquid modified sensor as new breast anticancer approach for determination of doxorubicin and 5-fluorouracil drugs. *J Electrochem Soc.*, **165**:559–564.
- GANGULY A, BENSON J, PAPAKONSTANTINOUP (2018). Sensitive chronocoulometric detection of miRNA at screen-printed electrodes modified by gold-decorated MoS₂ nanosheets. *ACS Appl Bio Mater.*, **1**:1184–1194.
- GAO J, LIU F, LIU Y, MA N, WANG Z, ZHANG X (2010). Environment-friendly method to produce graphene that employs vitamin C and amino acid. *Chem Mater.*, **22**:2213–2218.
- GEIM AK, NOVOSELOV KS (2007). The rise of graphene. *Nat Mater.*, **6**:183–191.
- GRZELCZAK M, PÉREZ-JUSTE J, MULVANEY P, LIZ-MARZÁN LM (2008). Shape control in gold nanoparticle synthesis. *Chem Soc Rev.*, **37**:1783–1791.
- GUICHARD N, OGÉREAU M, FALASCHI L, RUDAZ S, SCHAPPLER J, BONNABRY P, FLEURY-SOUVERAIN S (2018). Determination of 16 antineoplastic drugs by capillary electrophoresis with UV detection: Applications in quality control. *Electrophoresis*, **39**:2512-2520.
- GUO H, JIN H, GUI R, WANG Z, XIA J, ZHANG F (2017). Electrodeposition one-step preparation of silver nanoparticles/carbon dots/reduced graphene oxide ternary dendritic nanocomposites for sensitive detection of doxorubicin. *Sensor Actuator B-Chem.*, **253**:50–57.
- GUO Y, CHEN Y, ZHAO Q, SHUANG S, DONG C (2011). Electrochemical Sensor for Ultrasensitive Determination of Doxorubicin and Methotrexate Based on Cyclodextrin-Graphene Hybrid Nanosheets. *Electroanal.*, **23**:2400–2407.

- HAGHSHENAS E, MADRAKIAN T, AFKHAMI A (2016). Electrochemically oxidized multiwalled carbon nanotube/glassy carbon electrode as a probe for simultaneous determination of dopamine and doxorubicin in biological samples. *Anal Bioanal Chem.*, **408**:2577–2586.
- HAJIAN R, TAYEBI Z, SHAMS N (2017). Fabrication of an electrochemical sensor for determination of doxorubicin in human plasma and its interaction with DNA. *J Pharm Anal.*, **7**:27–33.
- HAN J, ZHANG J, ZHAO H, LI Y, CHEN Z (2016). Simultaneous determination of doxorubicin and its dipeptide prodrug in mice plasma by HPLC with fluorescence detection. *J Pharmaceut Anal.*, **6**:199–202.
- HASANZADEH M, HASHEMZADEH N, SHADJOU N, EIVAZI-ZIAEI J, KHOUBNASABJAFARI M, JOUYBAN A (2016). Sensing of doxorubicin hydrochloride using graphene quantum dot modified glassy carbon electrode. *J Mol Liq.*, **221**:354–357.
- HE Z, QUE W (2016). Molybdenum disulfide nanomaterials: Structures, properties, synthesis and recent progress on hydrogen evolution reaction. *Appl Mater Today*, **3**:23–56.
- HERBEN VMM, TEN BOKKEL HUININK WW, BEIJNEN JH (1996). Clinical pharmacokinetics of topotecan. *Clin Pharmacokinet.*, **31**:85–102.
- HOU HL, MERINO JP, CRIADO A, HIRSCH A, PRATO M (2019). The reactivity of reduced graphene depends on solvation. *2D Mater.*, **6**:3–9.
- HSU LC (1996). High Performance Reverse Phase Liquid Chromatographic Method for Topotecan Trace Analysis. *J Liq Chromatogr Relat Technol.*, **19**:611–624.
- HUMMERS WS, OFFEMAN RE (1958). Preparation of Graphitic Oxide. *J Am Chem Soc.*, **80**:1339.
- JAIN A, GULBAKE A, JAIN A, SHILPI S, HURKAT P, KASHAW S, JAIN SK (2014). Development and Validation of the HPLC Method for Simultaneous Estimation of Paclitaxel and Topotecan. *J Chromatogr Sci.*, **52**:697–703.
- JAWAID A, NEPAL D, PARK K, JESPERSEN M, QUALLEY A, MIRAU P, DRUMMY LF, VAIA RA (2016). Mechanism for Liquid Phase Exfoliation of MoS₂. *Chem Mater.*, **28**:337–348.
- JUNG Y, ZHOU Y, CHA JJ (2016). Intercalation in two-dimensional transition metal chalcogenides. *Inorg Chem Front.*, **3**:452–463.
- KIM D, YANG SJ, KIM YS, JUNG H, PARK CR (2012). Simple and cost-effective reduction of graphite oxide by sulfuric acid. *Carbon*, **50**:3229–3232.
- KIM HR, PEREIRA CM, HAN HY, LEE HJ (2015). Voltammetric studies of topotecan transfer across liquid/liquid interfaces and sensing applications. *Anal Chem.*, **87**:5356–5362.

- KIM HS, WAINER IW (2010). Simultaneous Analysis of Liposomal Doxorubicin and Doxorubicin Using Capillary Electrophoresis and Laser Induced Fluorescence. *J Pharm Biomed Anal.*, **52**: 372–376.
- KJOSSEV KT, LOSANOFF JE (2001). Influence of the interval between the administration of doxorubicin and paclitaxel on the pharmacokinetics of these drugs in patients with locally advanced breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.*, **48**:333–337.
- KNIRSCH KC, BERNER NC, NERL HC, CUCINOTTA CS, GHOLAMVAND Z, MCEVOY N, WANG Z, ABRAMOVIC I, VECERA P, HALIK M, SANVITO S, DUESBERG GS, NICOLOSI V, HAUKE F, HIRSCH A, COLEMAN JN, BACKES C (2015). Basal-Plane Functionalization of Chemically Exfoliated Molybdenum Disulfide by Diazonium Salts. *ACS Nano*, **9**:6018–6030.
- KWOK KK, VINCENT EC, GIBSON JN (2017). Antineoplastic Drugs. 7th Ed., Pharmacol Ther Dent., Elsevier, Amsterdam, Netherland.
- LAVIRON E (1974). Adsorption, autoinhibition and autocatalysis in polarography and in linear potential sweep voltammetry. *J Electroanal Chem.*, **52**:355–393.
- LIN, SONG Y, DU P, SHEN Y, YANG J, GUI L, WANG S, WANG J, SUN Y, HAN X, SHI Y (2013). Oral topotecan: Bioavailability, pharmacokinetics and impact of ABCG2 genotyping in Chinese patients with advanced cancers. *Biomed Pharmacother.*, **67**:801–806.
- LIMA HRS, DA SILVA JS, DE OLIVEIRA FARIAS EA, TEIXEIRA PRS, EIRAS C, NUNES LCC (2018). Electrochemical sensors and biosensors for the analysis of antineoplastic drugs. *Biosens Bioelectron.*, **108**:27–37.
- LIU Y, WEISS NO, DUAN X, CHENG HC, HUANG Y, DUAN X (2016). Van der Waals heterostructures and devices. *Nat Rev Mater.*, **16042**:1-17.
- LU H, YUAN G, HE Q, CHEN H (2009). Rapid analysis of anthracycline antibiotics doxorubicin and daunorubicin by microchip capillary electrophoresis. *Microchem J.*, **92**:170–173.
- MAHMOUDI-MOGHADDAM H, TAJIK S, BEITOLLAHI H (2019). A new electrochemical DNA biosensor based on modified carbon paste electrode using graphene quantum dots and ionic liquid for determination of topotecan. *Microchem J.*, **150**:104085.
- MAK KF, LEE C, HONE J, SHAN J, HEINZ TF (2010). Atomically thin MoS₂: A new direct-gap semiconductor. *Phys Rev Lett.*, **105**:2–5.
- MANZELI S, OVCHINNIKOV D, PASQUIER D, YAZYEV OV, KIS A (2017). 2D transition metal dichalcogenides. *Nat Rev Mater.*, **2**:17033.
- MARCANO DC, KOSYNKIN DV, BERLIN JM, SINITSKII A, SUN Z, SLESAREV A, ALEMANY LB, LU W, TOUR JM (2010) Improved synthesis of graphene oxide. *ACS Nano*, **4**:4806–4814.
- MATERON EM, WONG A, FATIBELLO-FILHO O, FARIA RC (2018). Development of a simple electrochemical sensor for the simultaneous detection of anticancer drugs. *J Electroanal Chem.*, **827**:64–72.

- MAZUEL C, GROVE J, GERIN G, KEENAN KP (2003). HPLC-MS/MS determination of a peptide conjugate prodrug of doxorubicin, and its active metabolites, leucine-doxorubicin and doxorubicin, in dog and rat plasma. *J Pharm Biomed Anal.*, **33**:1093-1102
- MOHAMMADIAN A, EBRAHIMI M, KARIMI-MALEH H (2018). Synergic effect of 2D nitrogen doped reduced graphene nanosheet and ionic liquid as a new approach for fabrication of anticancer drug sensor in analysis of doxorubicin and topotecan. *J Mol Liq.*, **265**:727–732.
- MOULDER JF, STICKLE WF, SOBOL PE, Bomben KD (1992). Handbook of X-ray Photoelectron Spectroscopy. Minnesota, USA. 10-12.
- NAUMOV NG, KORLYUKOV AA, PIRYAZEV DA, VIROVETS AV, FEDOROV VE (2013). High-precision X-ray diffraction data, experimental and theoretical study of 2H-MoS₂. *Russ Chem Bull.*, **62**:1852–1857.
- NGUYEN EP, DAENEKE T, ZHUIYKOV S (2016). Kalantar-Zadeh K. Liquid Exfoliation of Layered Transition Metal Dichalcogenides for Biological Applications. *Curr Protoc Chem Biol.*, **8**:97–108.
- OHNO Y, MAEHASHI K, YAMASHIRO Y, MATSUMOTO K (2009). Electrolyte-Gated Graphene Field-Effect Transistors for Detecting pH and Protein Adsorption. *Nano Lett.*, **9**:3318–3322.
- PAPAGEORGIOU DG, KINLOCH IA, YOUNG RJ (2015). Graphene/elastomer nanocomposites. *Carbon*, **95**:460–84.
- PARK S, AN J, POTTS JR, VELAMAKANNI A, MURALI S, RUOFF RS (2011). Hydrazine-reduction of graphite- and graphene oxide. *Carbon*, **49**:3019–3023.
- PARK S, RUOFF RS (2009). Chemical methods for the production of graphenes. *Nat Nanotechnol.*, **4**:217–224.
- PEI S, CHENG HM (2012). The reduction of graphene oxide. *Carbon*, **50**:3210–3228.
- PEI S, ZHAO J, DU J, REN W, CHENG HM (2010). Direct reduction of graphene oxide films into highly conductive and flexible graphene films by hydrohalic acids. *Carbon*, **48**:4466–4474.
- PENG A, XU H, LUO C, DING H (2016). Application of a disposable doxorubicin sensor for direct determination of clinical drug concentration in patient blood. *Int J Electrochem Sci.*, **11**:6266–6278.
- PÉNICAUD A, DRUMMOND C (2013). Deconstructing graphite: Graphenide solutions. *Acc Chem Res.*, **46**:129–137.
- PHAM TA, KIM JS, KIM JS, JEONG YT (2011). One-step reduction of graphene oxide with l-glutathione. *Colloids Surf A*, **384**:543–548.
- PRASAD BB, SINGH R, KUMAR A (2016). Gold nanorods: vs. gold nanoparticles: Application in electrochemical sensing of cytosine β -d-arabinoside using metal ion mediated molecularly imprinted polymer. *RSC Adv.*, **6**:80679–80691.

- RADISAVLJEVIC B, RADENOVIC A, BRIVIO J, GIACOMETTI V, KIS A (2011). Single-layer MoS₂ transistors. *Nat Nanotechnol.*, **6**:147–50.
- RAMANATHAN T, ABDALA AA, STANKOVICH S., DIKIN DA, HERRERA-ALONSO M, PINER RD, ADAMSON DH, SCHNIEPP HC, CHEN X, RUOFF RS, NGUYEN ST, AKSAY IA, PRUD'HOMME RK, BRINSON LC (2008). Functionalized graphene sheets for polymer nanocomposites. *Nat Nanotechnol.*, **3**:327–331.
- ROBERTS MW, CLEMONS CB, WILBER JP, YOUNG GW, BULDUM A, QUINN DD (2010) Continuum Plate Theory and Atomistic Modeling to Find the Flexural Rigidity of a Graphene Sheet Interacting with a Substrate. *J Nanotechnol.*, **868492**:1-8.
- ROHAIZAD N, MAYORGA-MARTINEZ CC, SOFER Z, PUMERA M (2017). 1T-Phase Transition Metal Dichalcogenides (MoS₂, MoSe₂, WS₂, and WSe₂) with Fast Heterogeneous Electron Transfer: Application on Second-Generation Enzyme-Based Biosensor. *ACS Appl Mater Interfaces.*, **9**:40697–40706.
- SAIF MW, DIASIO RB (2005). Edotecarin: A novel topoisomerase I inhibitor. *Clin Colorectal Cancer.*, **5**:27–36.
- SALAZAR R, VIDAL J, MARTÍNEZ-CIFUENTES M, ARAYA-MATURANA R, RAMÍREZ-RODRÍGUEZ O (2015). Electrochemical characterization of hydroquinone derivatives with different substituents in acetonitrile. *New J Chem.*, **39**:1237–1246.
- SASTRY CS, LINGESWARA RAO JS (1996). Determination of doxorubicin hydrochloride by visible spectrophotometry. *Talanta*, **43**:1827–1835.
- SAXENA S, SHRIVASTAVA R, SATSANGEE SP, SRIVASTAVA S (2014). TiO₂/graphene/chitosan-nanocomposite-based electrochemical sensor for the sensing of anti-HIV drug Topotecan. *J Electrochem Soc.*, **161**:934–940.
- SCARABELLI L, SÁNCHEZ-IGLESIAS A, PÉREZ-JUSTE J, LIZ-MARZÁN LM (2015). A “Tips and Tricks” Practical Guide to the Synthesis of Gold Nanorods. *J Phys Chem Lett.*, **6**:4270–4279.
- SCHEEREN LE, NOGUEIRA-LIBRELOTTO DR, FERNANDES JR, MACEDO LB, MARCOLINO AIP, VINARDELL MP, ROLIM CMB (2018). Comparative Study of Reversed-Phase High-Performance Liquid Chromatography and Ultraviolet–Visible Spectrophotometry to Determine Doxorubicin in pH-Sensitive Nanoparticles. *Anal Lett.*, **51**:1445–1463.
- SHAIKH IM, TAN KB, CHIU GNC (2013). Simultaneous determination of doxorubicin and irinotecan in conjunction with their major metabolites by ultra high performance liquid chromatography. *J Liq Chromatogr Relat Technol.*, **36**:914–925.
- SHAO Y, WANG J, WU H, LIU J, AKSAY IA, LIN Y (2010). Graphene based electrochemical sensors and biosensors: A review. *Electroanal.*, **22**:1027–1036.
- SHI Y, HUANG JK, JIN L, HSU Y TE, YU SF, LI LJ, YANG HY (2013). Selective decoration of Au nanoparticles on monolayer MoS₂ single crystals. *Sci Rep.*, **3**:1–7.
- SI Y, SAMULSKI ET (2008). Synthesis of water soluble graphene. *Nano Lett.*, **8**:1679–1682.

- SILVA CBP, JULIO IP, DONADEL GE, MARTINS I (2016). UPLC-MS/MS method for simultaneous determination of cyclophosphamide, docetaxel, doxorubicin and 5-fluorouracil in surface samples. *J Pharmacol Toxicol Methods*, **82**:68–73.
- SINGH V, JOUNG D, ZHAI L, DAS S, KHONDAKER SI, SEAL S (2011). Graphene based materials: Past, present and future. *Prog Mater Sci.*, **56**:1178–1271.
- SKOOG DA, HOLLER FJ, CROUCH SR (2007). Principles of Instrumental Analysis 7th Edition. Cengage Learning, Boston, USA.
- SOLEYMANI J, HASANZADEH M, ESKANDANI M, KHOUBNASABJAFARI M, SHADJOU N, JOUYBAN A (2017). Electrochemical sensing of doxorubicin in unprocessed whole blood, cell lysate, and human plasma samples using thin film of poly-arginine modified glassy carbon electrode. *Mater Sci Eng C*, **77**:790–802.
- SOLEYMANI J, HASANZADEH M, SHADJOU N, KHOUBNASAB JAFARI M, GHARAMALEKI JV, YADOLLAHI M, JOUYBAN A (2016). A new kinetic-mechanistic approach to elucidate electrooxidation of doxorubicin hydrochloride in unprocessed human fluids using magnetic graphene based nanocomposite modified glassy carbon electrode. *Mater Sci Eng C*, **61**:638–650.
- SOTTANI C, RINALDI P, LEONI E, POGGI G, TERAGNI C, DELMONTE A, MINOIA C (2008). Simultaneous determination of cyclophosphamide, ifosfamide, doxorubicin, epirubicin and daunorubicin in human urine using high-performance liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry: bioanalytical method validation. *Rapid Commun Mass Spectrom*, **22**:2645–2659.
- STAKER BL, FEESE MD, CUSHMAN M, POMMIER Y, ZEMBOWER D, STEWART L, BRUGIN AB (2005). Structures of three classes of anticancer agents bound to the human topoisomerase I-DNA covalent complex. *J Med Chem.*, **48**:2336–2345.
- STANKOVICH S, DIKIN DA, PINER RD, KOHLHAAS KA, KLEINHAMMES A, JIA Y, WU Y, NGUYEN ST, RUOFF RS (2007). Synthesis of graphene-based nanosheets via chemical reduction of exfoliated graphite oxide. *Carbon.*, **45**:1558–1565.
- STOLLER MD, PARK S, ZHU Y, AN J, RUOFF RS (2008). Graphene-Based Ultracapacitors. *Nano Lett.*, **8**:3498–3502.
- SU S, SUN H, XU F, YUWEN L, WANG L (2013). Highly Sensitive and Selective Determination of Dopamine in the Presence of Ascorbic Acid Using Gold Nanoparticles-Decorated MoS₂ Nanosheets Modified Electrode. *Electroanal.*, **25**:2523–2529.
- TACAR O, SRIAMORNSAK P, DASS CR (2013). Doxorubicin: An update on anticancer molecular action, toxicity and novel drug delivery systems. *J Pharm Pharmacol.*, **65**:157–170.
- TAEI M, HASANPOUR F, SALAVATI H, MOHAMMADIAN S (2016). Fast and sensitive determination of doxorubicin using multi-walled carbon nanotubes as a sensor and CoFe₂O₄ magnetic nanoparticles as a mediator. *Microchim Acta*, **183**:49–56.
- THIRUMARAN R, PRENDERGAST GC, GILMAN PB (2007). Cytotoxic Chemotherapy in Clinical Treatment of Cancer. *Cancer Immunother.*, 101–116.

- TOH RJ, SOFER Z, LUXA J, SEDMIDUBSKÝ D, PUMERA M (2017). 3R phase of MoS₂ and WS₂ outperforms the corresponding 2H phase for hydrogen evolution. *Chem Commun.*, **53**:3054–3057.
- TURKEVICH J, STEVENSON PC, HILLIER J (1951). A study of the nucleation and growth processes in the synthesis of colloidal gold. *Discuss Faraday Soc.*, **11**:55–75.
- TURNER NH, SCHREIFELS JA (1996). Surface analysis: X-ray photoelectron spectroscopy and Auger electron spectroscopy. *Anal Chem.*, **68**:309–332.
- USP 37-NF 32 (2014) (The United States Pharmacopeia). The Official Compendia of Standards. United States Pharmacopeial Convention, Rockville, USA.
- VOIRY D, MOHITE A, CHHOWALLA M (2015). Phase engineering of transition metal dichalcogenides. *Chem Soc Rev.*, **44**:2702–2712.
- VRIES NA, OUWEHAND M, BUCKLE T, BEIJNEN JH, TELLINGEN OV (2007). Determination of topotecan in human and mouse plasma and in mouse tissue homogenates by reversed-phase high-performance liquid chromatography. *Biomed Chromatogr.*, **21**: 1191-1200.
- WANG H, LIU F, FU W, FANG Z, ZHOU W, LIU Z (2014). Two-dimensional heterostructures: Fabrication, characterization, and application. *Nanoscale*, **6**:12250–12272.
- WANG J (2006). Analytical Electrochemistry 3rd edition. John Wiley & Sons Inc., Newyork, USA.
- WU S, ZHAO X, LI Y, DU Q, SUN J, WANG Y, WANG X, XIA Y, WANG Z, XIA L (2013). Adsorption properties of doxorubicin hydrochloride onto graphene oxide: Equilibrium, kinetic and thermodynamic studies. *Materials*, **6**:2026–2042.
- YE L, SHI J, WAN S, YANG X, WANG Y, ZHANG J, ZHENG D, LIU Z (2013). Development and validation of a liquid chromatography–tandem mass spectrometry method for topotecan determination in beagle dog plasma and its application in a bioequivalence study. *Biomed Chromatogr.*, **27**: 1532–1539
- YE X, JIN L, CAGLAYAN H, CHEN J, XING G, ZHENG C, DOAN-NGUYEN V, KANG Y, ENGHETA N, KAGAN CR, MURRAY CB (2012). Improved size-tunable synthesis of monodisperse gold nanorods through the use of aromatic additives. *ACS Nano*, **6**:2804–2817.
- YE X, ZHENG C, CHEN J, GAO Y, MURRAY CB (2013). Using binary surfactant mixtures to simultaneously improve the dimensional tunability and monodispersity in the seeded growth of gold nanorods. *Nano Lett.*, **13**:765–771.
- YIN Y, MIAO P, ZHANG Y, HAN J, ZHANG X, GONG Y, GU L, XU C, YAO T, XU P, WANG Y, SONG B, JIN S (2017). Significantly Increased Raman Enhancement on MoX₂ (X = S, Se) Monolayers upon Phase Transition. *Adv Funct Mater.*, **27**:1-7.
- YIN Z, ZHU J, HE Q, CAO X, TAN C, CHEN H, YAN Q, ZHANG H (2014). Graphene-Based materials for solar cell applications. *Adv Energy Mater.*, **4**:1–19.

- ZHANG K, ZHANG Y (2010). Electrochemical behavior of adriamycin at an electrode modified with silver nanoparticles and multi-walled carbon nanotubes, and its application. *Microchim Acta*, **169**:161–165.
- ZHAO P, LI N, ASTRUC D (2013). State of the art in gold nanoparticle synthesis. *Coord Chem Rev.*, **257**:638–665.
- ZHENG J, ZHANG H, DONG S, LIU Y, TAI NAI C, SUK SHIN H, JEONG HY, LIU B, LOH KP (2014a). High yield exfoliation of two-dimensional chalcogenides using sodium naphthalenide. *Nat Commun.*, **5**:1–7.
- ZHENG Y, ZHONG X, LI Z, XIA Y (2014b). Successive, seed-mediated growth for the synthesis of single-crystal gold nanospheres with uniform diameters controlled in the range of 5-150 nm. *Part Part Syst Charact.*, **31**:266–273.
- ZHU Y, MURALI S, CAI W, LI X, SUK JW, POTTS JR, RUOFF RS (2010). Graphene and graphene oxide: Synthesis, properties, and applications. *Adv Mater.*, **22**:3906–3924.
- ZHU Y, MURALI S, STOLLER MD, GANESH KJ, CAI W, FERREIRA PJ, PIRKLE A, WALLACE RM, CYCHOSZ KA, THOMMES M, SU D, STACH EA, RUOFF RS (2011). Carbon-Based Supercapacitors Produced by Activation of Graphene. *Science*, **332**:1537–1542.

ÖZGEÇMİŞ

I - Bireysel Bilgiler

Adı: Engin

Soyadı: Er

Doğum yeri ve tarihi: Ankara, 19.04.1989

Uyruğu: TC

Medeni durumu: Evli

Askerlik durumu: Askerlik yükümlülüğü bulunmamaktadır.

İletişim adresi ve telefonu: Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya Anabilim Dalı, Emniyet Mah. Degol Cad. No:4 06560, Yenimahalle, Ankara / 0 312 203 31 80

II- Eğitimi

Derece	Alan	Üniversite	Öğrenim Dönemi
Doktora	Analitik Kimya	Ankara Üniversitesi	2014 –
Yüksek Lisans	Analitik Kimya	Gazi Üniversitesi	2011 – 2014
Lisans	Kimya Bölümü	Gazi Üniversitesi	2007 – 2011

Yabancı Dili: İngilizce

III- Ünvanları

Ünvanı	Yıl
Kimyager	2011
Uzman Kimyager	2014

IV- Mesleki Deneyim

Görevi	Birim	Üniversite	Yıl
Araştırma Görevlisi	Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya ABD	Ankara Üniversitesi	2014 –

V. Bilimsel İlgi Alanları

Uluslararası hakemli dergilerde yayınlanan makaleler – SCI/SCI Expanded

1. E. Er, H.Çelikkan, An efficient way to reduce graphene oxide by water elimination using phosphoric acid, *RSC Advances* 4 (2014) 29173–29179.
2. B. Toker, E. Er, N. Erk, Development of voltammetric techniques for the determination of silodosin in pharmaceutical formulation at glassy carbon electrode, *Revue Roumaine de Chimie* 59 (2014) 311–316.
3. B. Koçak, E. Er, H. Çelikkan, Stripping voltammetric analysis of dicofol on graphene-modified glassy carbon electrode, *Ionics* 21 (2015) 2337–2344.
4. E. Er, H. Çelikkan, N. Erk, M.L. Aksu, A new generation electrochemical sensor based on Graphene nanosheets/Gold nanoparticles/Nafion nanocomposite for determination of Silodosin, *Electrochimica Acta* 157 (2015) 252–257.
5. I. Karaduman, E. Er, H. Çelikkan, S. Acar, A new generation gas sensing material based on high-quality graphene, *Sensors and Actuators B-Chemical* 221 (2015) 1188–1194.
6. E. Er, H. Çelikkan, M. L. Aksu, N. Erk, A novel and highly sensitive electrochemical sensor based on a high-quality modified graphene electrode for the determination of hydrochlorothiazide in pharmaceutical formulations and human plasma, *Analytical Methods* 7 (2015) 9254–9260.
7. A. Yaras, E. Er, H. Çelikkan, A. Disli, A. Alicilar, Cellulosic tent fabric coated with boron nitride nanosheets, *Journal of Industrial Textiles* 45 (2016) 1689–1700.
8. E. Er, H. Çelikkan, N. Erk, Highly sensitive and selective electrochemical sensor based on high quality graphene/nafion nanocomposite for voltammetric determination of nebivolol, *Sensors and Actuators B-Chemical* 224 (2016) 170–177.
9. E. Er, N. Erk, An effective and sensitive stability indicating chromatographic approach based on HPLC for silodosin assay, *Journal of Analytical Science and Technology* 7:20 (2016) 1–8.

10. E. Er, H. Çelikkan, N. Erk, A novel electrochemical nano-platform based on graphene/platinum nanoparticles/nafion composites for the electrochemical sensing of metoprolol, *Sensors and Actuators B-Chemical* 238 (2017) 779–787.
11. E. Er, H. Çelikkan, N. Erk, An ultra-sensitive 2D electrochemical sensor based on a PtNPs@graphene/Nafion nanocomposite for determination of α_1 -AR antagonist silodosin in human plasma, *Analytical Methods* 9 (2017) 3782–3789.
12. I. Karaduman, E. Er, H. Çelikkan, N. Erk, S. Acar, Room-temperature ammonia gas sensor based on reduced graphene oxide nanocomposites decorated by Ag, Au and Pt nanoparticles, *Journal of Alloys and Compounds* 722 (2017) 569–578.
13. A.K. Ateş, E. Er, H. Çelikkan, N. Erk, Reduced graphene oxide/platinum nanoparticles/nafion nanocomposite as a novel 2D electrochemical sensor for voltammetric determination of aliskiren, *New Journal of Chemistry* 41 (2017) 15320–15326.
14. A.K. Ateş, E. Er, H. Çelikkan, N. Erk, The fabrication of a highly sensitive electrochemical sensor based on AuNPs@graphene nanocomposite: Application to the determination of antidepressant vortioxetine, *Microchemical Journal* 148 (2019) 306–312.
15. E. Er, H.L. Hou, A. Criado, J. Langer, M. Möller, N. Erk, L.M. Liz-Marzán, M. Prato, High-Yield Preparation of Exfoliated 1T-MoS₂ with SERS Activity, *Chemistry of Materials* 31 (2019) 5725–5734.
16. E. Er, N. Erk, Construction of a sensitive electrochemical sensor based on 1T-MoS₂ nanosheets decorated with shape-controlled gold nanostructures for the voltammetric determination of doxorubicin, *Microchimica Acta* 187:223 (2020) 1-9.
17. E. Er, N. Erk, A novel electrochemical sensing platform based on mono-dispersed gold nanorods modified graphene for the sensitive determination of topotecan, *Sensors and Actuators B-Chemical* 320 (2020) 128320.

Ulusal ve Uluslararası Konferanslarda Yapılan Sözlü Bildiriler

1. T. İnce, E. Er, N. Erk, Antidiyabetik etkili metformin'in spektrofotometrik yöntemlerle miktar tayini, 14. Ulusal Spektroskopi Kongresi, 29-31 Mayıs 2015, Elazığ-Türkiye.
2. E. Er, H. Çelikkan, N. Erk, Etkili bir yöntem ile grafen temelli elektrokimyasal nano-platformların oluşturulması ve bazı ilaç uygulamaları, 27. Ulusal Kimya Kongresi, 23-28 Ağustos 2015, Çanakkale-Türkiye.
3. E. Er, H. Çelikkan, N. Erk, Grafenin elektrokimyasal sensör uygulamalarındaki önemi ve çeşitli ilaç uygulamaları, IV. Eser Analiz Kongresi, 19-22 Mayıs 2016, Sakarya-Türkiye.
4. E. Er, N. Erk, Fabrication of graphene-based nanomaterials for the electrochemical drug-sensing applications, 5th International Turkic World Conference on Chemical Sciences and Technologies, 25-29 Ekim 2019, Sakarya-Türkiye.

Ulusal ve Uluslararası Konferanslarda Yapılan Yazılı Bildiriler

1. E. Er, H. Çelikkan, Reduction of graphene oxide with sulphuric acid and phosphoric acid, and investigation of electroanalytical applications, 10th International Electrochemistry Meeting, 4-8 September 2013, Konya-Turkey.
2. B. Koçak, E. Er, H. Çelikkan, Stripping voltammetric analysis of dicofol on graphene modified glassy carbon electrode, 10th International Electrochemistry Meeting, 4-8 September 2013, Konya-Turkey.
3. E. Er, N. Erk, A novel approach based on spectrofluorimetry for the determination of Silodosin in pharmaceutical dosage forms, Colloquium Spectroscopicum Internationale XXXIX, 30 August- 3 September 2015, Figueria de Foz, Coimbra-Portugal.
4. E. Er, H. Çelikkan, N. Erk, The importance of graphene in electrochemical sensor applications and a novel graphene-based nanosensing material for the determination of nebivolol, Euroanalysis 2015, 6-10 September 2015, Bordeaux-France.

5. B. Toker, E. Er, N. Erk, Analytical methods for quantitative determination of Olopatadine hydrochloride in pharmaceutical preparation, 7th Black Sea Basin Conference on Analytical Chemistry, 10-15 September 2015, Varna-Bulgaria.
6. E. Er, N. Erk, Spectrophotometric methods for the simultaneous estimation of ezetimibe and rosuvastatin in a binary mixture, 7th Black Sea Basin Conference on Analytical Chemistry, 10-15 September 2015, Varna-Bulgaria.
7. G. Tırıs, E. Er, N. Erk, A novel and sensitive chromatographic method based on HPLC for simultaneous determination of abacavir and lamivudine in pharmaceutical dosage form, 10th Aegean Analytical Chemistry Days (AACD2016), 29 September-2 October 2016, Çanakkale-Turkey.
8. A.K. Ates, E. Er, N. Erk, Graphene/Pt nanoparticles/nafion nanocomposite as a novel electrochemical sensor for voltammetric determination of aliskiren, 3rd International Congress on Biosensors, 5-7 October 2016, Ankara-Turkey.
9. E. Er, H. Çelikkan, N. Erk, An ultra-sensitive PtNPs@Graphene/Nafion electrochemical sensing-platform for detection of silodosin in human plasma, 3rd International Congress on Biosensors, 5-7 October 2016, Ankara-Turkey.
10. E. Er, A.K. Ateş, N. Erk, An effective and sensitive high performance liquid chromatography for determination of H₁ antihistaminic ebastine in pharmaceutical sample, 17th Hellenic Symposium on Medicinal Chemistry, 1-3 June 2017, Thessaloniki-Greece.
11. E. Çiloğlu, E. Er, N. Erk, Development of sensitive analytical approaches based on spectrofluorimetric and high performance liquid chromatographic methods for the determination of tenofovir in pharmaceutical preparations, 17th Hellenic Symposium on Medicinal Chemistry, 1-3 June 2017, Thessaloniki-Greece.
12. E. Şahin, E. Er, N. Erk, Novel ratio subtraction and first derivative spectrophotometric methods for the assay of lercanidipine in the presence enalapril maleate, 17th Hellenic Symposium on Medicinal Chemistry, 1-3 June 2017, Thessaloniki-Greece.
13. H. Kocabıyık, A.K. Ateş, E. Er, N. Erk, Development of sensitive first derivative spectrophotometric methods for the quantitative determination of rosuvastatine in pharmaceutical samples, 17th Hellenic Symposium on Medicinal Chemistry, 1-3 June 2017, Thessaloniki-Greece.

14. C. Alver, E. Er, N. Erk, Development of sensitive and reliable spectrophotometric methods for the determination of vortioxetine in pharmaceutical preparations, 17th Hellenic Symposium on Medicinal Chemistry, 1-3 June 2017, Thessaloniki-Greece.
15. E. Şahin, A.K. Ateş, E. Er, N. Erk, Simultaneous analysis of a binary mixture of pharmaceuticals containing lercanidipine and olmesartan medoxomil by novel two spectrophotometric methods, 17th Hellenic Symposium on Medicinal Chemistry, 1-3 June 2017, Thessaloniki-Greece.

VI- Bilimsel Etkinlikler

Projeler

Proje Adı	Proje Destek Kurumu	Görev	Proje Tarihi
Yeni biyo-esinlenilmiş nano-malzemelerin üretimi ve bazı önemli biyolojik ve kimyasal toksinlerin tespitinde kullanımı (111M237)	COST – TÜBİTAK	Bursiyer	2011–2013
Alev geciktirici borlu selülozik çadır (112M456)	Öncelikli Alanlar Ar-Ge Projeleri – TÜBİTAK	Bursiyer	2012–2015
Bazı farmasötik formülasyonlardaki ilaç etken maddelerin miktar tayinlerine yönelik yüksek kaliteye sahip yeni nesil grafen temelli elektrokimyasal nano-sensörlerin geliştirilmesi (15B0237001)	Ankara Üniversitesi BAP	Yardımcı Araştırmacı	2015–2016
Vortioksetin içeren farmasötik preparatlarda spektrofotometrik ve kromatografik miktar tayin yöntemlerinin geliştirilmesi (15L0237007)	Ankara Üniversitesi BAP	Yardımcı Araştırmacı	2015–2017