

Nanotel Yapılı Kalem Grafit Elektrotlar Kullanılarak Prometazinin Voltametrik Tayini

Tuğba SARDOHAN KÖSEOĞLU*¹, Aybüke DURGUT²

^{1,2}Isparta Uygulamalı Bilimler Üniversitesi, Teknoloji Fakültesi, Biyomedikal Mühendisliği Bölümü, 32260, Isparta, Türkiye

(Alınış / Received: 29.08.2020, Kabul / Accepted: 30.10.2020, Online Yayınlanma / Published Online: 20.12.2020)

Anahtar Kelimeler

Aşırı yükseltgeme,
Kalem grafit elektrot,
Nanotel yapıli elektrot,
Prometazinin,
Voltametri

Özet: Çalışmada, prometazinin tayini için kalem grafit elektrot (KGE) temelli polimerik nanotel yapıli elektrotlar (KGE-AY-NT1 ve KGE-AY-NT2) hazırlanmıştır. Döngü sayısı, tarama hızı ve ortam pH değeri gibi parametreler optimize edilmiştir. Yapılan deneyler sonucunda, optimum döngü sayısı 4, tarama hızı 100 mV/s ve ortamın pH değeri 4 olarak belirlenmiştir. Elektrotlar dönüşümlü voltametri (CV) yöntemi ile hazırlanmıştır. Elektrotların prometazinin tayini üzerindeki performansı ise diferansiyel puls voltametri (DPV) yöntemi ile araştırılmıştır. Doğrusal çalışma aralığına 0.05-0.3 mM prometazinin derişim aralığında (KGE-AY-NT1; $R^2=0.9995$ ve KGE-AY-NT2; $R^2=0.9996$) ulaşılmıştır. KGE-AY-NT1 ve KGE-AY-NT2 elektrotlar için gözlenebilme sınırları (LOD) sırasıyla 0.015 mM ve 0.012 mM olarak bulunmuştur ($S/N=3$). Girişim etkisi deney sonuçları, KGE-AY-NT1 ve KGE-AY-NT2 elektrotlarının prometazine karşı seçicilik ve hassasiyetinin, girişim yapan türlerin varlığından önemli ölçüde etkilenmediğini göstermiştir. Geliştirilen elektrotlar, standart ekleme yöntemi ile idrar numunesine katkılantırılmış prometazinin tayininde uygulanmış ve yöntemin geri kazanım değerlerinin %100'e yakın olduğu belirlenmiştir.

Voltammetric Determination of Promethazine Using Pencil Graphite Electrodes with Nanowire Structured

Keywords

Overoxidation,
Pencil graphite electrode,
Nanowire structured
electrode,
Promethazine,
Voltammetry

Abstract: In the study, polymeric nanowire structured electrodes (KGE-AY-NT1 and KGE-AY-NT2) based on pencil graphite electrode (KGE) were prepared for promethazine determination. Parameters such as number of cycles, scan rate and pH of the media are optimized. As a result of the experiments, the optimum number of cycles, scan rate, pH of the media were determined as 4, 100 mV/s and 4, respectively. Electrodes were prepared by cyclic voltammetry (CV) method. The performance of electrodes on promethazine determination was investigated by differential pulse voltammetry (DPV) method. The linear working range was reached in the 0.05-0.3 mM promethazine concentration range (KGE-AY-NT1; $R^2 = 0.9995$ and KGE-AY-NT2; $R^2 = 0.9996$). The detection limits (LOD) for KGE-AY-NT1 and KGE-AY-NT2 electrodes were found to be 0.015 mM and 0.012 mM, respectively ($S/N=3$). The interference effect was examined, and the experimental results showed that the selectivity and sensitivity of KGE-AY-NT1 and KGE-AY-NT2 electrodes to promethazine were not significantly affected by the presence of interfering species. The developed electrodes were applied in the determination of promethazine doped into the urine sample by the standard addition method and it was determined that the recovery values of the method were close to 100%.

1. Giriş

Prometazinin (N, N-dimetil-1-fenotiazin-10-ilpropan-2-amin), antihistaminik, yatıştırıcı, antipsikotik, analjezik ve antikolinergik özellikleri bakımından alerji, uyku problemi ve bulantıyı tedavi etmek amacıyla yaygın olarak kullanılan fenotiazinin türevi bir bileşiktir. Prometazinin insanlarda neden olduğu

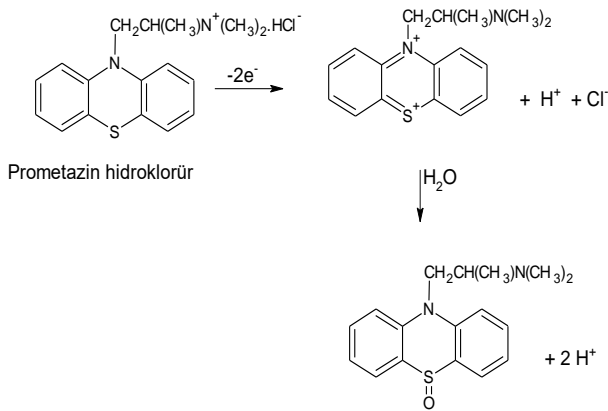
yan etkiler arasında, kardiyak, üreme değişiklikleri, endokrinale değişimler, nadiren hipotansiyon sayılabilir [1]. Bu nedenle, vücut sıvılarında ve ticari formülasyonlarda prometazinin tayini son derece önemlidir.

Prometazinin tayininde, yüksek performans sıvı kromatografisi [2, 3], gaz kromatografisi [4], kapiller

elektroforez [5-7], kemilüminesans [8], titrimetrik analizler [9], spektrofotometri [9-11] gibi birçok analitik teknik kullanılmıştır. Fakat bu analitik tekniklerin çoğu zaman alıcı olup, karmaşık ve pahalı cihazlar gerektirmektedir. Bununla birlikte son yıllarda, prometazin tayininde basit ve düşük maliyetli olması ve nispeten kısa analiz süreleri gerektirdiği için elektroanalitik teknikler (diferansiyel puls voltametri, diferansiyel puls polarografi, diferansiyel puls sıyırma voltametri, akış enjeksiyon analizli voltametri vb.) tercih edilmektedir.

Elektrokimyasal yöntemlerle prometazin tayini çalışmalarında farklı elektrot türleri ve modifiye elektrotlar tercih edilmiştir. Yapılan çalışmalarda, camı karbon elektrot [12-16], platin elektrot [14], altın elektrot [17, 18], karbon pasta elektrot [19], bor katkılı elmas elektrot [20] gibi bazı elektrotlar çalışma elektrodu olarak sıklıkla kullanılmıştır. Karbon bazlı olan kalem grafit elektrot ile prometazin tayini ise, karbon nanotüp ile modifikasyon içeren sadece bir çalışmada yer almaktadır [21]. Literatürde bilgimiz dahilinde kalem grafit elektrot ile prometazin tayini yapılan başka bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışma ile literatürdeki önemli bir eksiklik tamamlanmıştır. Çalışmamızda kullanılacak olan kalem grafit elektrot ucuz olması, kolay temin edilebilmesi, elektrokimyasal olarak inaktif olması, düşük tayin limitine sahip olması, ön temizleme işlemi gerektirmemesi ve tek kullanılabilirlik sağlaması gibi önemli avantajlara sahiptir.

Bu çalışmada, elektrokimyasal olarak hazırlanması kolay olan nanotel yapılı kalem grafit elektrotlar ile prometazinin voltametrik tayini gerçekleştirilmiştir. Prometazin, diğer fenotiyazinler gibi, oksitleyici ajanların varlığında asidik ortamda kolayca oksidasyona uğrayabilmektedir. Şekil 1'de prometazin hidroklorür molekülünün olası oksidasyon mekanizması verilmiştir.



Şekil 1. Prometazinin oksidasyon mekanizması

Polipirol, farklı elektrot materyalleri üzerinde kararlı filmler oluşturabilmesi sebebiyle modifiye elektrot çalışmalarında sıklıkla kullanılan iletken

polimerlerden biridir. Çalışmamızda, elektrotlar dönüşümlü voltametri (CV) yöntemi ile pirolün elektropolimerizasyonu ile hazırlanmıştır. Prometazin analizleri ise diferansiyel puls voltametri (DPV) yöntemi ile yapılmıştır.

2. Materyal ve Metot

2.1. Kimyasal maddeler

Deneylerde kullanılan bütün kimyasallar analitik saflıktadır. Prometazin HCl ve lityum perklorat (LiClO_4), Sigma-Aldrich firmasından temin edilmiştir. Pirol (Py), orto-fosforik asit (85%), sodyum hidroksit (NaOH), perklorik asit (HClO_4), sodyum karbonat (Na_2CO_3) ve disodyum hidrojen fosfat (Na_2HPO_4) farklı firmalardan temin edilmiştir. Çalışmada, Millipore Milli-Q Elix 10 UV su arıtma sisteminden elde edilen ultra saf su kullanılmıştır.

2.2. Elektrotlar ve cihazlar

Elektrokimyasal ölçümler NOVA 1.11 versiyon yazılımlı Autolab/PGSTAT 302N potansiyostat-galvanostat (Metrohm Autolab, İsviçre) cihazı kullanılarak yapılmıştır. Bütün deneyler üç elektrotlu sistemde gerçekleştirilmiştir. Çalışma elektrodu olarak nanotel yapılı kalem grafit elektrotlar, referans elektrot olarak Ag/AgCl elektrot ve karşıt elektrot olarak ise Pt tel elektrot kullanılmıştır. Elektrotların yüzey karakterizasyonu taramalı elektron mikroskobu (SEM) (FEI Quanta FEG 250, ABD) ile sağlanmıştır. pH ölçümlerinde multi pH/İyon metre (Mettler Toledo, İsviçre) cihazı kullanılmıştır. Bütün deneysel çalışmalar oda sıcaklığında yapılmıştır.

2.3. Elektrotların hazırlanması

Elektrot malzemesi olarak Faber-Castell markalı (2B, 0.7 mm çap) grafit kalem uçları tercih edilmiştir. Kalem uçları, 3 cm uzunluğunda kesilmiş ve bir aparata tutturularak kullanılmıştır. Kalem uçları yalnız halde kalem grafit elektrot (KGE) olarak ifade edilmiştir. KGE'nin elektrik iletkenliği metal tellerin lehimlenmesi ile elde edilmiştir. KGE'ler, safsızlıkları gidermek için kullanımdan önce saf su ile yıkanmıştır. KGE yüzeyinde nanotel yapılı elektrotların hazırlanması pirolün elektropolimerizasyonu ile gerçekleştirilmiştir. Nanotel yapılı elektrotların hazırlanması için iki farklı yöntem kullanılmıştır.

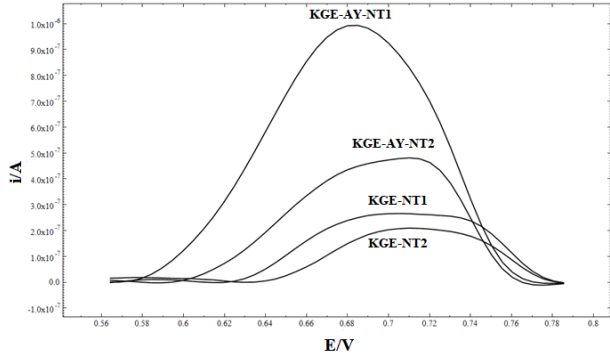
1. Yöntem: 0.1 M pirol, 0.1 M LiClO_4 ve 0.1 M Na_2CO_3 , 15 mL saf su içinde çözülerek elektrolit çözeltileri hazırlanmıştır [22]. Elektrokimyasal hücredeki çözelti içine KGE, Ag/AgCl referans elektrot ve platin tel daldırılmıştır. Elektrot 0.00-(+0.85) V potansiyel aralığında, 100 mV/s tarama hızında ve 4 döngüde CV yöntemi ile hazırlanmıştır. Elde edilen elektrot önce saf su ile yıkanmış daha sonra ise CO_3^{2-} iyonlarının uzaklaştırılması amacıyla 24 saat boyunca %10'luk HClO_4 çözeltisinde şartlandırılmıştır. Hazırlanan

nanotel yapıları elektrot KGE-NT1 olarak ifade edilmiştir.

2. Yöntem: 0.1 M pirol, 0.1 M LiClO₄ ve 0.1 M Na₂HPO₄, 15 mL saf su içinde çözülerek elektrolit çözeltileri hazırlanmıştır [23]. Elektrokimyasal hücredeki çözelti içine KGE, Ag/AgCl referans elektrot ve platin tel daldırılmıştır. Elektrot 0.00-(+0.85) V potansiyel aralığında, 100 mV/s tarama hızında ve 4 döngüde CV yöntemi ile hazırlanmıştır. Elde edilen elektrot saf su ile yıkanmıştır. Hazırlanan bu nanotel yapıları elektrot KGE-NT2 olarak ifade edilmiştir.

Hazırlanan nanotel yapıları elektrotların performans özelliklerinin belirlenmesi için öncelikle aşırı yükseltgeme işleminin etkisi incelenmiştir. Bu amaçla hem aşırı yükseltgeme işlemi uygulanmış hem de uygulanmamış elektrotlar hazırlanarak DPV yöntemi ile prometazinin tayini yapılmıştır. Bu amaçla, hazırlanan KGE-NT1 ve KGE-NT2 elektrotlara, 0.1 M NaOH sulu çözelti içerisinde 0.0 V ile +1.0 V potansiyel aralığında, 50 mV/s tarama hızında ve 20 döngüde CV yöntemi ile aşırı yükseltgeme işlemi uygulanmıştır. İşlem sonrasında elektrotlar KGE-AY-NT1 ve KGE-AY-NT2 olarak ifade edilmektedir.

Şekil 2'den de görüldüğü gibi aşırı yükseltgeme işlemi uygulanan KGE-AY-NT1 ve KGE-AY-NT2 elektrotların prometazine karşı cevabının aşırı yükseltgeme işlemine tabi tutulmamış KGE-NT1 ve KGE-NT2 elektrotlara göre daha iyi olduğu gözlemlenmiştir. Bu nedenle çalışmanın diğer kısımlarında elektrotlara aşırı yükseltgeme işlemi uygulanmıştır.



Şekil 2. 0.1 mM prometazinin tayininde aşırı yükseltgeme işlemi uygulanmış ve uygulanmamış elektrotlara ait diferansiyel puls voltamogramlarının karşılaştırılması

Çeşitli iletken polimerler (polianilin (PANI), politiyofen (PTh), polipirol (PPy) vb.) modifiye elektrotlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. İletken polimerler arasında, polipirol, kararlı filmlerinin çeşitli materyaller üzerinde uygun şekilde elektropolimerizasyonunun yapılabilmesi, hazırlama kolaylığı, yüksek iletkenlik, yüksek stabilite ve geniş uygulama alanı gibi avantajları ile oldukça ilgi görmektedir. Ayrıca PPy, pH nötr çözeltilerde bile iyi bir elektrik iletkenliğine ve elektrokimyasal redoks aktivitesine sahiptir [24, 25]. PPy'nin yüksek pozitif

potansiyel değerlerinde geri dönüşümsüz oksidasyonu (yani aşırı yükseltgeme) ile PPy filmi için elektriksel iletkenlik kaybı meydana gelmektedir [26]. Literatürdeki çalışmalar ilaç gibi katyonik türlere karşı seçiciliği arttırmak için aşırı yükseltgenmiş filmlerin kullanılmasını vurgulamaktadır [26-28]. Aşırı yükseltgeme ile polipirol elektroaktifliğini kaybetmekte ve oksijen içeren gruplar (karbonil, karboksilat vb.) yapıya katılmaktadır. Bu tür grupların polipirol yapısına katılması sonucu katyonik yüklerin azalması sebebiyle aşırı yükseltgenmiş polipirol filmleri, katyonik türlere (metal iyonları, ilaçlar vb.) karşı daha fazla seçicilik göstermektedir [24, 26, 27, 29]. Bu durum Şekil 2'de görülen sonuç ile de uyumludur. Ayrıca, aşırı yükseltgeme işlemine tabi tutulmuş nanotel yapıları elektrotların prometazine karşı performansını karşılaştırmak amacıyla aynı koşullarda polipirol elektrot da hazırlanmıştır. Bu amaçla elektrot, 0.1 M pirol ve 0.1 M LiClO₄ içeren elektrolit çözeltisinde aynı koşullarda hazırlanmıştır. Hazırlanan bu elektrot KGE-AY-PPy olarak ifade edilmiştir.

2.4. Voltametrik ölçümler

Elektrot hazırlama parametreleri ve pH'nın optimum değerleri belirlendikten sonra analiz aşamasına geçilmiştir. Öncelikle, belirlenen optimum şartlar altında hazırlanmış olan KGE-AY-NT1 ve KGE-AY-NT2 elektrotların, sadece tampon çözelti içinde (prometazinin içermeyen pH 4 fosfat tampon çözeltisi) 5'er kez diferansiyel puls voltamogramları alınmıştır. Her bir ölçüm için bu aşamadan sonra analize geçilmiştir. Sonrasında 5 mM'lık prometazinin stok çözeltisinden hücreye 0.05-0.5 mM derişim aralığında eklemeler yapılarak 3'er tekrarlı diferansiyel puls voltamogramları alınmıştır. Elde edilen voltamogramlardan derişim ve pik akımı arasındaki ilişkiler değerlendirilmiştir. Voltamogramlardaki akım değerleri 3 tekrar ölçümün ortalamasıdır. Her bir derişim için voltamogramların piklerinden elde edilen maksimum akım değerleri ile bir kalibrasyon doğrusu oluşturulmuştur.

3. Bulgular

3.1. Yüzey karakterizasyonu

Hazırlanan elektrotların yüzey karakterizasyonu için, SEM görüntüleri FEI Quanta FEG 250 model taramalı elektron mikroskobu ile elde edilmiştir. Ayrıca, elektrotların SEM-EDS analizleri de yapılmıştır. Elektrotların Şekil 3'te verilen SEM görüntüleri incelendiğinde, elektrotların yüzey karakterizasyonlarının farklı olduğu görülmektedir.

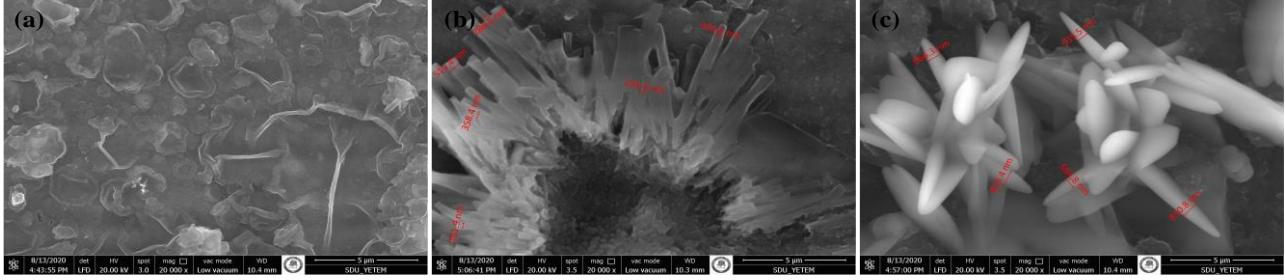
KGE-AY-NT1 ve KGE-AY-NT2 elektrotların SEM görüntüleri elektrot yüzeyinde nanotel yapılarının oluştuğunu göstermektedir (Şekil 3b-c). Elde edilen nanotel yapıların boyutları başarılı bir şekilde 235.6

nm'ye kadar indirilebilmiştir. Çalışmada, elektrokimyasal olarak cevabı iyileştiren faktörlerden biri olan yüzey alanının artırılması amaçlanmıştır. Bu bağlamda, nanotel yapı elde edilmesi ile elektrodun cevabını olumlu yönde etkileyen yüzey alanının artırılması sağlanmıştır.

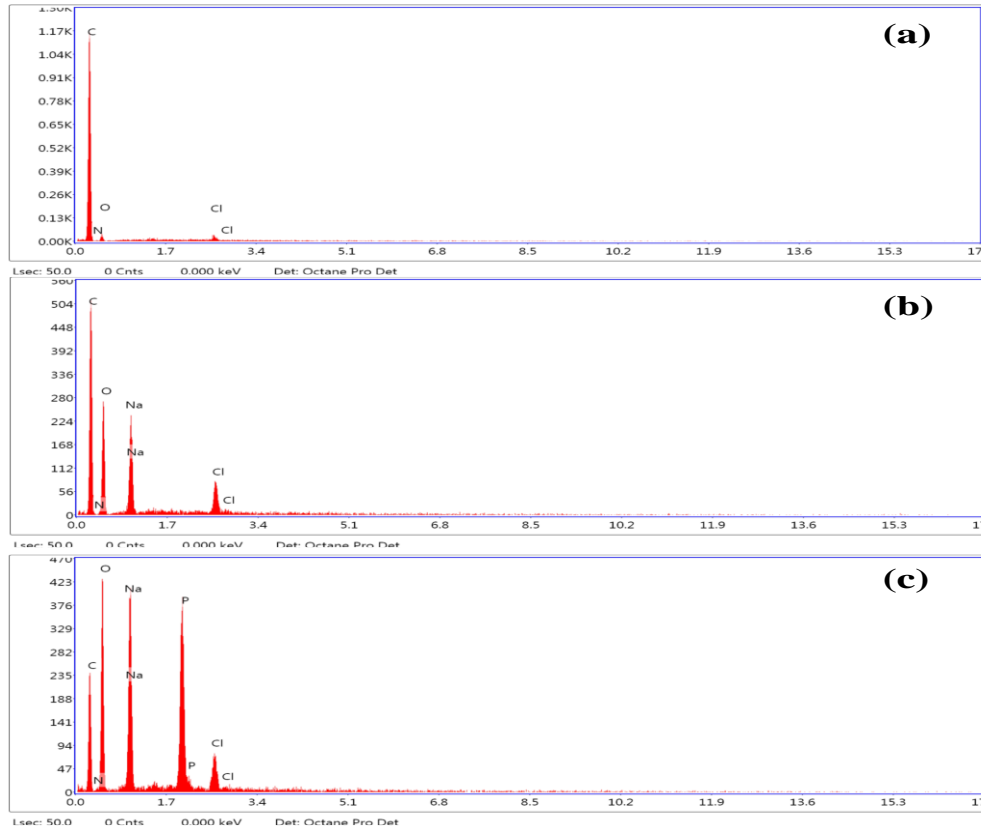
SEM-EDS grafikleri, Şekil 4a-c'de verilmiştir. Elementel analizler ise Tablo 1'de listelenmiştir. KGE-AY-PPy elektrodun hazırlanmasında PPy ve LiClO₄ kullanılmıştır. PPy'nin C, H ve N'dan oluşan genel bir formülü vardır. KGE-AY-PPy elektrodun yapısı, Şekil

4(a)'da SEM-EDS grafiği ve Tablo 1'de verilen atom miktarları ile doğrulanmaktadır.

KGE-AY-NT1 elektrodun hazırlanmasında pirol, LiClO₄ ve Na₂CO₃ kullanılmıştır. KGE-AY-NT1 elektrodun yapısı, Şekil 4(b)'de SEM-EDS grafiği ve Tablo 1'de verilen atom miktarları ile doğrulanmaktadır. KGE-AY-NT2 elektrodun hazırlanmasında pirol, LiClO₄ ve Na₂HPO₄ kullanılmıştır. KGE-AY-NT2 elektrodun yapısı, Şekil 4(c)'de SEM-EDS grafiği ve Tablo 1'de verilen atom miktarları ile doğrulanmaktadır.



Şekil 3. Elektrotların SEM görüntüleri (a) KGE-AY-PPy, (b) KGE-AY-NT1, (c) KGE-AY-NT2.



Şekil 4. Elektrotların SEM-EDS grafikleri (a) KGE-AY-PPy, (b) KGE-AY-NT1, (c) KGE-AY-NT2.

Tablo 1. Hazırlanan elektrotların atom miktarları.

Element	KGE-AY-PPy elektrot		KGE-AY-NT1 elektrot		KGE-AY-NT2 elektrot	
	% Ağırlık	% Atom	% Ağırlık	% Atom	% Ağırlık	% Atom
C	82.33	85.72	53.93	63.06	37.69	48.89
N	7.38	6.59	1.58	1.58	1.24	1.38
O	9.48	7.41	32.32	28.37	34.97	34.06
Cl	0.81	0.29	2.09	0.83	1.98	0.87
Na	-	-	10.09	6.16	15.19	10.30
P	-	-	-	-	8.92	4.49

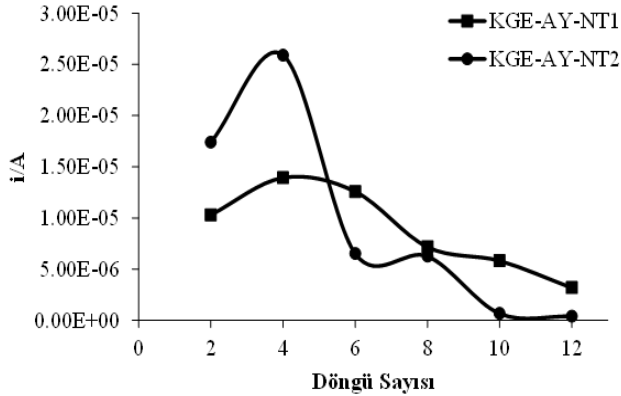
- : tayin edilmedi

3.2. Elektrot hazırlama parametrelerinin optimizasyonu

3.2.1. Elektrot cevabına döngü sayısının etkisi

Optimum döngü sayısı, polimerik tabakanın etkinliğini etkilemektedir. Bu tabaka elektrodun "algılama, tanıma" özelliğinden sorumludur. Elektropolimerizasyon sırasında uygulanan döngü sayısının, sensörün hassasiyetini ve doğrusalığını etkilediği bilinmektedir [24].

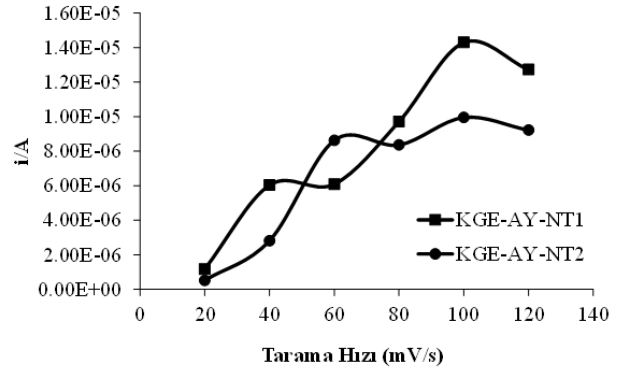
Optimum elektropolimerizasyon döngü sayısını belirlemek amacıyla, farklı döngü sayılarında (2, 4, 5, 6, 8, 10, 12), 0.00-(+0.85) V potansiyel aralığında ve 100 mV/s tarama hızında CV yöntemi ile elektropolimerizasyon işlemi gerçekleştirilerek elektrotlar elde edilmiştir. Hazırlanan elektrotlar aşırı yükseltgeme işlemine tabi tutulduktan sonra, her bir elektrot ile ayrı ayrı 0.1 mM prometazin içeren pH 4 fosfat tampon çözeltisinde, DPV analizi yapılmıştır. Elde edilen voltamogramlardan, farklı döngü sayılarına göre elde edilen maksimum akım değerleri Şekil 5'te verilmiştir. Şekil 5'te, 4 döngü sayısının altında ve üstündeki döngü sayılarında elde edilen akım değerlerinde düşüş görülmektedir. Bu sebeple, çalışmamızda her iki elektrot için optimum döngü sayısı 4 olarak belirlenmiştir.



Şekil 5. Elektrotların cevabına döngü sayısının etkisi.

3.2.2. Elektrot cevabına tarama hızının etkisi

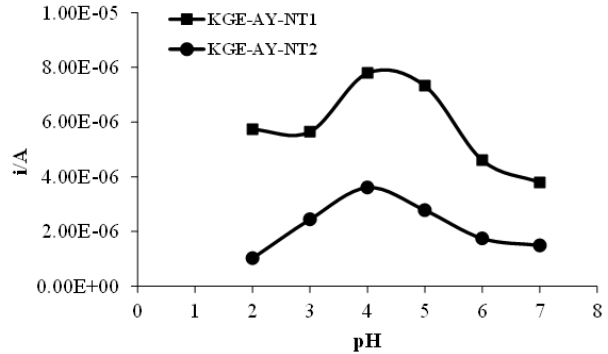
Tarama hızının optimizasyonu için, 20 mV/s aralıklarla farklı tarama hızlarında (20-120 mV/s), 0.00-(+0.85) V potansiyel aralığında CV yöntemi uygulanarak 4 döngülü elektrotlar hazırlanmıştır. Elektrotların aşırı yükseltgeme işleminden sonra, 0.1 mM prometazin içeren pH 4 fosfat tampon çözeltisinde DP voltamogramlarından, elde edilen maksimum akım değerleri ve tarama hızı arasındaki ilişki Şekil 6' da verilmiştir. 100 mV/s tarama hızının altında ve üstündeki değerlerde hazırlanan elektrotların performansında önemli bir azalma olmuştur. Her iki elektrot için de en yüksek pik akım değeri 100 mV/s tarama hızında gözlemlenmiştir. Bu değer literatürdeki çalışmalarla da uyumludur [30, 31].



Şekil 6. Elektrotların cevabına tarama hızının etkisi.

3.2.3. Elektrot cevabına ortam pH'sının etkisi

Prometazinin elektrokimyasal oksidasyonu üzerinde, pH faktörünün etkisi, farklı pH değerlerinde (2, 3, 4, 5, 6, 7) hazırlanan fosfat tampon çözeltilerinde, DPV yöntemi ile incelenmiştir. Hazırlanan elektrotlar ile öncelikle, prometazin içermeyen sadece tampon çözeltiler içerisinde 5'er defa analiz alınmıştır. Tüm pH değerlerindeki tampon çözeltilerine 0.1 mM prometazin ilave edilerek, 0.0-(+1.0) V potansiyel aralığında, KGE-AY-NT1 ve KGE-AY-NT2 elektrotlar ile alınan DP voltamogramlarından elde edilen maksimum pik akım değerleri karşılaştırılmıştır (Şekil 7). Grafikten de görüldüğü gibi her iki elektrot için de 0.1 mM prometazine karşı pH 4 değerinde maksimum pik akım cevabı elde edilmiştir. Bu nedenle optimum pH değeri pH 4 olarak belirlenmiştir.



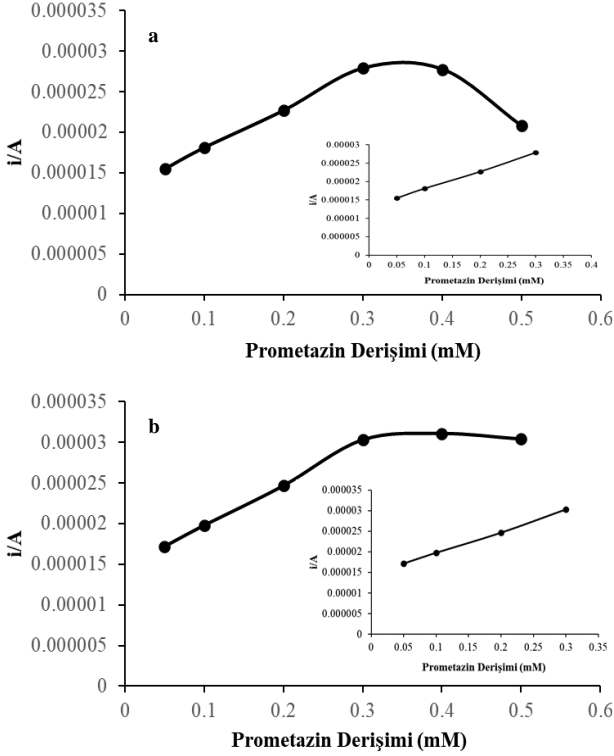
Şekil 7. Elektrotların performansına ortam pH'sının etkisi.

3.3. Diferansiyel puls voltametri (DPV) ile prometazin tayini

Prometazinin elektrokimyasal tayini, optimum koşullarda hazırlanan KGE-AY-NT1 ve KGE-AY-NT2 elektrotları ile, farklı derişimlerde (0.05-0.5 mM) prometazin içeren tampon çözeltide (pH 4.0) DPV yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Her bir derişim için üçer kez ölçüm alınmıştır.

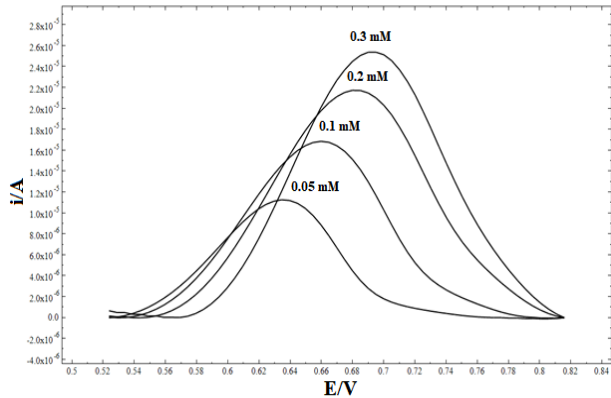
Şekil 8'de KGE-AY-NT1 ve KGE-AY-NT2 elektrotlar kullanılarak elde edilen maksimum pik akım değerleri ile kalibrasyon grafikleri verilmiştir. Şekil 8 (a)'da, KGE-AY-NT1 elektrot ile elde edilen

maksimum pik akım değerleri ile prometazinin derişimleri grafiğe geçirildiğinde 0.05-0.3 mM aralığında bir doğrusallık ($R^2= 0.9995$) görülmektedir. KGE-AY-NT1 elektrot için gözlenebilir sınırlar (LOD) 0.015 mM ve kantitatif tayin sınırı (LOQ) 0.044 mM olarak hesaplanmıştır. Benzer şekilde Şekil 8 (b)'de, KGE-AY-NT2 elektrotu ile elde edilen kalibrasyon grafiğinde, 0.05-0.3 mM aralığında bir doğrusallık ($R^2= 0.9996$) görülmektedir. KGE-AY-NT2 elektrot için LOD değeri 0.012 mM ve LOQ değeri 0.036 mM olarak hesaplanmıştır.

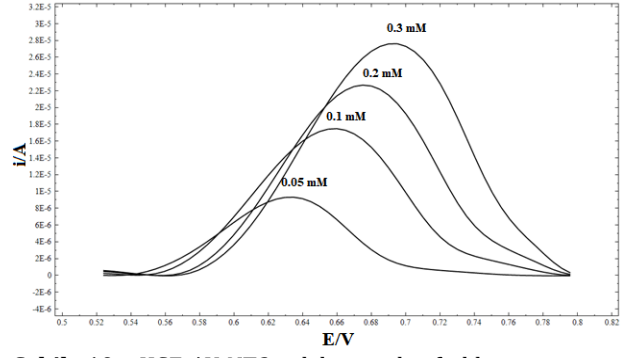


Şekil 8. DPV yöntemi ile elde edilen kalibrasyon grafikleri (A) KGE-AY-NT1 elektrot, (B) KGE-AY-NT2 elektrot.

Hazırlanan elektrotlar kullanılarak doğrusal çalışma aralığında elde edilen DP voltamogramları Şekil 9 ve Şekil 10'da verilmiştir. Her iki elektrot için de artan derişim ile pik şiddetlerinin arttığı görülmektedir.

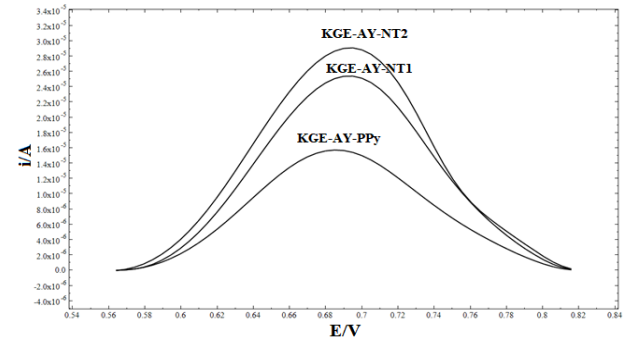


Şekil 9. KGE-AY-NT1 elektrot ile farklı prometazinin derişimlerinde alınan diferansiyel puls voltamogramları.



Şekil 10. KGE-AY-NT2 elektrot ile farklı prometazinin derişimlerinde alınan diferansiyel puls voltamogramları.

0.3 mM prometazinin içeren fosfat tampon çözeltisi (pH 4.0) içerisinde KGE-AY-NT1, KGE-AY-NT2 ve KGE-AY-PPy elektrotlar ile alınan diferansiyel puls voltamogramları Şekil 11'de karşılaştırılmıştır. Aynı derişimde ve aynı şartlarda, elde edilen DP voltamogramlarına bakıldığında KGE-AY-NT1 ve KGE-AY-NT2 elektrotlar ile elde edilen akım cevaplarının, KGE-AY-PPy elektrot ile elde edilen akım cevabına kıyasla yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bu sonuç nanotel yapı amaçlı modifikasyon işleminin, prometazine karşı seçiciliği arttırdığını vurgulamaktadır. Bu durum nanotel yapı ile yüzey alanının artması ile açıklanabilmektedir. 0.3 mM prometazinin derişiminde KGE-AY-NT1 elektrot ile 2.54×10^{-5} A değerinde pik akımı görülürken, bu derişimde KGE-AY-NT2 elektrot ile 2.90×10^{-5} A değerine ulaşılmıştır. KGE-AY-PPy elektrot ile ise 1.57×10^{-5} A değerinde pik akımı görülmüştür. Bu sonuçlar, çalışmamızda hazırlanan nanotel yapıli elektrotların, prometazine karşı KGE-AY-PPy elektrottan daha hassas ve seçici olduğunu göstermektedir.



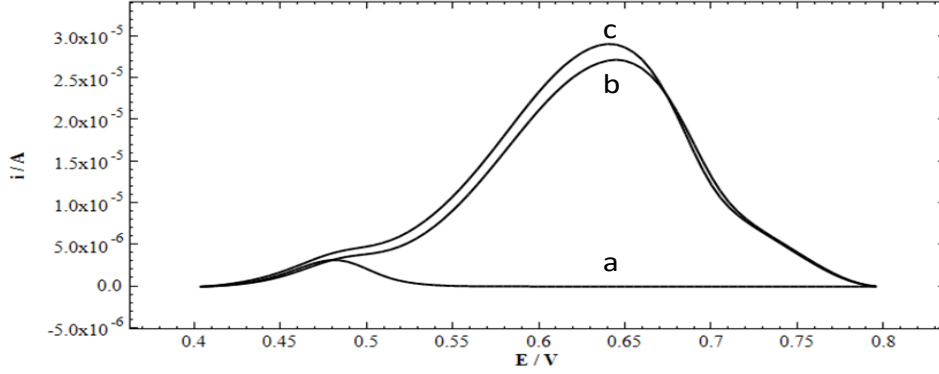
Şekil 11. 0.3 mM prometazinin tayininde elektrotların diferansiyel puls voltamogramlarının karşılaştırılması.

3.4. Girişim yapan türlerin elektrot cevabı üzerine etkisi

Potansiyel girişim molekülleri olarak, insan serumunda bulunan askorbik asit ve glikoz incelenmiştir. Prometazinin derişimi 0.2 mM'da sabit tutulurken, girişim yapabilecek moleküller 0.05-0.30 mM derişim aralığında artırılmış ve DPV yöntemiyle elektrotların prometazine karşı cevabı üzerindeki etkileri (akım cevaplarına olan etkileri) araştırılmıştır (Tablo 2).

Tablo 2. KGE-AY-NT1 elektrot ve KGE-AY-NT2 elektrot ile 0.2 mM prometazin varlığında, çeşitli derişimlerde girişim potansiyeli olan türlerin akım cevabı üzerine etkisi.

Girişim yapan türler	Girişim yapan türlerin konsantrasyon değerleri (mM)	Akım değerlerindeki değişim (μA)	
		KGE-AY-NT1	KGE-AY-NT2
Askorbik Asit	0.05	2.623	2.136
	0.1	6.053	2.757
	0.2	6.940	4.086
	0.3	9.054	6.235
Glikoz	0.05	2.362	0.248
	0.1	2.668	0.412
	0.2	5.822	0.895
	0.3	7.935	1.635

**Şekil 12.** İdrarda prometazin tayinine ait DP voltamogramları, (a) prometazin katkılanılmamış çözelti, (b) KGE-AY-NT1 ile tayin edilen 0.1 mM prometazin katkılanılmış çözelti, (c) KGE-AY-NT2 ile tayin edilen 0.1 mM prometazin katkılanılmış çözelti.**Tablo 3.** İnsan idrarında prometazin tayini ve geri kazanım sonuçları.

	Prometazin			
	KGE-AY-NT1		KGE-AY-NT2	
İlave edilen (mM)	0.100	0.200	0.100	0.200
Tayin edilen (mM)	0.101	0.201	0.098	0.198
Baęıl standart sapma % (N=3)	0.049	0.026	0.016	0.030
Geri kazanım (%)	101.00	100.50	98.00	99.00

0.2 mM prometazin varlığında, girişim yapan türlerin ortamda bulunmadığı durumda DP voltamogramından elde edilen akım cevabı yaklaşık 0.03 mA'dır. Girişim etkisi incelenen moleküllerin etkisiyle mevcut yanıtta değişim, 0.248-9.054 μA aralığındadır. Sonuçlar, her iki elektrodun prometazine karşı seçicilik ve hassasiyetinin, girişim yapan elektroaktif türlerin varlığından önemli ölçüde etkilenmediğini göstermiştir.

3.5. Prometazinin idrar numunesinde elektrokimyasal tayini

Geliştirilen elektrotlar ile prometazinin idrarda tayin edilmesine yönelik uygulanabilirliği de test edilmiştir. Sağlıklı bir insanda, prometazin vücuda alınmadıkça idrarda bulunmamaktadır. Bunun için standart ekleme yöntemi uygulanmıştır. Sağlıklı bir insandan alınmış idrar atık numunesi 1:20 oranında saf su ile seyreltilmiştir. Seyreltilmiş idrardan 2 mL'lik miktar alınmış, üzerine 3 mL asetonitril eklenerek numune içerisindeki proteinler çöktürülmüştür. Böylece, proteinlerin bozucu etki oluşturması engellenmiştir.

5 mL'lik karışım içine farklı derişimlerde prometazin (0.1 mM ve 0.2 mM) ilave edilmiş ve hacim 15 mL'ye tamamlanmıştır. Hazırlanan bu çözeltilerde KGE-AY-NT1 ve KGE-AY-NT2 elektrotları ile DPV ölçümleri alınmıştır. Her bir derişim için üç tekrarlı ölçümler yapılmıştır.

Şekil 12'de nanotel yapıllı elektrotlarla prometazin katkılanılmamış ve 0.1 mM katkılanılmış çözeltilerde elde edilen DP voltamogramları görülmektedir. Şekil 12 (a)'da görüldüğü gibi prometazin katkılanılmamış idrarda prometazin bulunmadığı görülmektedir.

Prometazinin idrar numunesindeki tayin ve geri kazanım analiz sonuçları Tablo 3'te verilmiştir. Literatürde, elektrokimyasal ve kromatografik yöntemler kullanılarak idrar numunelerindeki prometazin analizlerinin yapıldığı çalışmalarda geri kazanım değerleri % 91.33-107.25 aralığındadır [1, 2, 15]. Çalışmamızda elde edilen geri kazanım değerlerinin literatürdeki birçok çalışmadan daha iyi olduğu görülmektedir. Sonuçlar, önerilen nanotel

Tablo 4. Prometazın tayini için farklı elektroanalitik çalışmaların karşılaştırılması.

Çalışma Elektrodu	Metot	pH	LOD (mM)	Çalışma aralığı (mM)	Ref.
Pt elektrot	Doğrusal taramalı voltametri	Fosfat tamponu (7.0)	0.080	0.1-1	[14]
Camsı karbon elektrot	Dönüşümlü voltametri	Asetat tamponu (4.7)	0.020	0.06-0.8	
Modifiye karbon pasta elektrot	Kare dalga voltametri	Fosfat tamponu (7.0)	0.006	0.02-0.1	[19]
Altın kaplanmış cam modifiye elektrot	Dönüşümlü voltametri	BR tamponu (6)	0.002	0.002-0.036	[32]
Au elektrot	Akış-enjeksiyon spektroeletroanalitik	-	0.030	0.001-5	[33]
PVC membran elektrot	Potansiyometri	(3.5-6.3)	0.010	0.01-10	[34]
Nanotel yapıli KGE	Diferansiyel puls voltametri	Fosfat tamponu (4.0)	0.015 0.012	0.05-0.3	Mevcut çalışma

yapılı elektrotların ve yöntemin gerçek numunelerde yüksek hassasiyetle prometazinin tayini için kullanılabilir olduğunu göstermektedir.

4. Tartışma ve Sonuç

Çalışmada, prometazın tayini için KGE temelli polimerik nanotel yapıli elektrotlar (KGE-AY-NT1 ve KGE-AY-NT2) hazırlanmıştır. İncelenen literatür taramasında karbon bazlı olan KGE ile prometazın tayinine tek bir çalışmada rastlanmıştır. Bunun dışında literatürde farklı elektrot türleri prometazın tayininde kullanılmıştır. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar ile literatürde prometazın tayini ile ilgili yapılmış bazı elektrokimyasal çalışmalar Tablo 4'te verilmiştir. Sonuçlar incelendiğinde çalışmamızda kullanılan nanotel yapıli elektrotlar ile prometazın tayininde elde edilen sonuçların literatür çalışmaları ile uyumlu olup, bazı literatür değerlerinden ise kısmen daha iyi olduğu görülmektedir. Ancak bu elektrotların, çalışmamızda hazırlanan nanotel yapıli KGE'ler ile kıyaslandığında zaman alıcı ön yüzey temizleme gereksinimleri, modifikasyon aşamaları ve elektrot malzemelerinin pahalı olması gibi dezavantajlara sahip olduğunun altı çizilmelidir. Çalışmamızda, düşük maliyet, kolay temin edilebilme, ön temizleme işlemi gerektirmeme, yüksek elektrokimyasal reaktivite, iyi mekanik dayanıklılık ve tek kullanılabilirlik sağlaması sebebiyle elektrot materyali olarak kalem grafit elektrot kullanılmıştır. KGE yüzeyinde pirolün elektropolimerizasyonu sırasında uygulanan iki farklı metot ile nanotel yapıli elektrotlar hazırlanmıştır. Böylece, elektrot yüzey alanı arttırılmıştır. Deney sonuçları nanotel yapı amaçlı modifikasyon işleminin, prometazine karşı seçiciliği arttırdığını açık bir şekilde göstermiştir. Hazırlanan nanotel yapıli elektrotlar ile prometazın tayini için yapılan deneyler sonucunda, doğrusal

çalışma aralığına 0.05-0.3 mM derişim aralığında (KGE-AY-NT1; $R^2=0.9995$ ve KGE-AY-NT2; $R^2=0.9996$) ulaşılmıştır. KGE-AY-NT1 ve KGE-AY-NT2 elektrotlar için gözlenebilme sınırları (LOD) sırasıyla 0.015 mM ve 0.012 mM olarak bulunmuştur ($S/N=3$). Geliştirilen elektrotlar ile prometazın gerçek numunedeki tayini için idrar numunesinde standart ekleme yöntemi ile analiz yapılmıştır. KGE-AY-NT1 ve KGE-AY-NT2 elektrotlar ile yapılan analiz sonuçlarına göre, 0.1 mM prometazın ilavesi için geri kazanımlar sırasıyla, %101.00 ve % 98.00 iken 0.2 mM prometazın ilavesi için geri kazanımlar sırasıyla %100.50 ve %99.00 olarak hesaplanmıştır.

Elde edilen sonuçlar; prometazın tayininde diğer analitik yöntemlere alternatif olarak nanotel yapıli kalem grafit elektrotların kullanıldığı hızlı, uygulanması kolay, herhangi bir ön numune işlemine gerek duyulmayan, hassas ve seçici bu elektroanalitik yöntem geliştirildiğini ve bunun başarılı bir şekilde kullanılabileceğini göstermiştir.

Etik Beyanı

Bu çalışmada, "Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi" kapsamında uyulması gerekli tüm kurallara uyulduğunu, bahsi geçen yönergenin "Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiğine Aykırı Eylemler" başlığı altında belirtilen eylemlerden hiçbirinin gerçekleştirilmediğini taahhüt ederiz.

Kaynakça

- [1] Honarmand, E., Motaghedifard, M. H., Hadi, M., Mostaanzadeh, H. 2016. Electro-oxidation Study of Promethazine Hydrochloride at The Surface of Modified Gold Electrode Using Molecular Self Assembly of a Novel Bis-thio Schiff Base from

- Ethanol Media. *Journal of Molecular Liquids*, 216, 429-439.
- [2] Ponder, G. W., Stewart, J. T. 1995. A Liquid Chromatographic Method for The Determination of Promethazine Enantiomers in Human Urine and Serum Using Solid-Phase Extraction and Fluorescence Detection. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 13, 1161-1166.
- [3] Vanapalli, S. R., Kambhampati, S. P., Putcha, L., Bourne, D. W. A. 2001. A Liquid Chromatographic Method for The Simultaneous Determination of Promethazine and Three of Its Metabolites in Plasma Using Electrochemical and UV Detectors. *Journal of Chromatographic Science*, 39, 70-72.
- [4] Leelavathi, D. E., Dressler, D. E., Soffer, E. F., Yachetti, S. D., Knowles, J. A. 1985. Determination of Promethazine in Human Plasma by Automated High-Performance Liquid Chromatography with Electrochemical Detection and by Gas Chromatography-Mass Spectrometry. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 339, 105-115.
- [5] Pereira, P. F., Marra, M. C., Cunha, R. R., da Silva, W. P., Munoz, R. A. A., Richter, E. M. 2014. Two Simple and Fast Electrochemical Methods for Simultaneous Determination of Promethazine and Codeine. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 713, 32-38.
- [6] Cunha, R. R., Ribeiro, M. M. A. C., Munoz, R. A. A., Richter, E. M. 2017. Fast Determination of Codeine, Orphenadrine, Promethazine, Scopolamine, Tramadol, and Paracetamol in Pharmaceutical Formulations by Capillary Electrophoresis. *Journal of Separation Science*, 40, 1815-1823.
- [7] Yang, F., Zhou, K., Lu, Y., Yoshida, H., Yang, H. 2019. Simultaneous Determination of Promethazine and Its Metabolites by Improved Capillary Electrophoresis Coupled with Electrochemiluminescence. *International Journal of Electrochemical Science*, 14, 9159-9169.
- [8] Sultan, S. M., Hassan, Y. A. M., Abulkibash, A. M. 2003. Chemiluminescence Assay of Promethazine Hydrochloride Using Acidic Permanganate Employing Flow Injection Mode Operated with Syringe and Peristaltic Pumps. *Talanta*, 59, 1073-1080.
- [9] Basavaiah, K., Charan, V. S. 2003. New Titrimetric and Spectrophotometric Methods for The Determination of Promethazine Theoclate Using Metavanadate. *Indian Journal of Chemical Technology*, 10, 355-362.
- [10] Basavaiah, K., Swamy, J. M. 2001. Application of Potassium Dichromate and Iron-Thiocyanate in The Spectrophotometric Investigations of Phenothiazines. *II Farmaco*, 56, 579-585.
- [11] Lantam, A., Limbut, W., Thiagchanya, A., Phonchai, A. 2020. A Portable Optical Colorimetric Sensor for The Determination of Promethazine in Lean Cocktail and Pharmaceutical Doses. *Microchemical Journal*, 159, 105519.
- [12] Ni, Y., Wang, L., Kokot, S. 2001. Voltammetric Determination of Chlorpromazine Hydrochloride and Promethazine Hydrochloride with The Use of Multivariate Calibration. *Analytica Chimica Acta*, 439, 159-168.
- [13] Yang, Z. S., Zhao, J., Zhang, D. P., Liu, Y. C. 2007. Electrochemical Determination of Trace Promethazine Hydrochloride by a Pretreated Glassy, Carbon Electrode Modified with DNA. *Analytical Sciences*, 23, 569-572.
- [14] Uslu, B., Biryol, İ., Özkan, S. A., Şentürk, Z. 1996. Voltammetric Determination of Promethazine by Platinum and Glassy Carbon Electrodes. *Turkish Journal of Chemistry*, 20, 323-328.
- [15] Xi, X., Ming, L., Liu, J. 2011. Voltammetric Determination of Promethazine Hydrochloride at a Multi-Wall Carbon Nanotube Modified Glassy Carbon Electrode. *Drug Testing and Analysis*, 3, 182-186.
- [16] Arumugam, B., Muthukutty, B., Chen, S. M., Ramaraj, S. K., Kumar, J. V., Nagarajan, E. R. 2020. Ultrasonication-Aided Synthesis of Nanoplates-Like Iron Molybdate: Fabricated Over Glassy Carbon Electrode as An Modified Electrode for The Selective Determination of First Generation Antihistamine Drug Promethazine Hydrochloride. *Ultrasonics Sonochemistry*, 66, 104977.
- [17] Xiao, P., Wu, W., Yu, J., Zhao, F. 2007. Voltammetric Sensing of Promethazine on a Multi-Walled Carbon Nanotubes Coated Gold Electrode. *International Journal of Electrochemical Science*, 2, 149-157.
- [18] Li, J., Zhao, F., Zeng, B. 2007. Characterization of a Graphite Powder-Ionic Liquid Paste Coated Gold Electrode, and a Method for Voltammetric Determination of Promethazine. *Microchimica Acta*, 157, 27-33.
- [19] Marco, J. P., Borges, K. B., Tarley, C. R. T., Ribeiro, E. S., Pereira, A. C. 2013. Development of a Simple, Rapid and Validated Square Wave Voltammetric Method for Determination of Promethazine in Raw Material and Pharmaceutical Formulation Using DNA Modified Multiwall Carbon Nanotube Paste Electrode. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 177, 251-259.
- [20] Ribeiro, F. W. P., Cardoso, A. S., Portela, R. R., Lima, J. E. S., Machado, S. A. S., de Lima-Neto, P.,

- de Souza D., Correia, A. N. 2008. Electroanalytical Determination of Promethazine Hydrochloride in Pharmaceutical Formulations on Highly Boron-Doped Diamond Electrodes Using Square-Wave Adsorptive Voltammetry. *Electroanalysis*, 20, 2031-2039.
- [21] Amani, A. M., Motaghedifard, M. H., Honarmand, E., Motmaen, M., Ghasemi, Y., Savardashtaki, A., Monfared, A. A. 2018. Sensitive Measurement of Trace Amounts of Promethazine Hydrochloride at MWCNT-COOH Nanostructures Modified Pencil Graphite Electrode Based on Charge Transfer Complex Formation. *Indian Journal of Chemistry*, 57A, 770-777.
- [22] Tian, Y., Wang, J., Wang, Z., Wang, S. 2004. Electroreduction of Nitrite at an Electrode Modified with Polypyrrole Nanowires. *Synthetic Metals*, 143, 309-313.
- [23] Al-Mashat, L., Debiemme-Chouvy, C., Borensztajn, S., Wlodarski, W. 2012. Electropolymerized Polypyrrole Nanowires for Hydrogen Gas Sensing. *The Journal of Physical Chemistry C*, 116, 13388-13394.
- [24] Perçin Özkorucuklu, S., Şahin, Y., Alsancak, G. (2008). Voltammetric Behaviour of Sulfamethoxazole on Electropolymerized-Molecularly Imprinted Overoxidized Polypyrrole. *Sensors*, 8, 8463-8478.
- [25] Özcan, L., Şahin, Y., Türk, H. 2008. Non-Enzymatic Glucose Biosensor Based on Overoxidized Polypyrrole Nanofiber Electrode Modified with Cobalt(II) Phthalocyanine Tetrasulfonate. *Biosensors and Bioelectronics*, 24, 512-517.
- [26] Ersöz, A., Gavalas, V. G., Bachas, L. G. 2002. Potentiometric Behavior of Electrodes Based on Overoxidized Polypyrrole Films. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 372, 786-790.
- [27] Uğur, T., Yücel, Ş., Nusret, E., Yasemin, U., Kadir, P., Attila, Y. 2004. Preparation of Sulfonated Overoxidized Polypyrrole Film Applicable as an SPME Tool for Cationic Analytes. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 570, 6-12.
- [28] Gao, Z., Zi, M., Chen, B. 1994. The Influence of Overoxidation Treatment on The Permeability of Polypyrrole Films. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 373(1-2), 141-148.
- [29] Şahin, M., Şahin, Y., Özcan, A. 2008. Ion Chromatography-Potentiometric Detection of Inorganic Anions and Cations Using Polypyrrole and Overoxidized Polypyrrole Electrode. *Sensors and Actuators B*, 133, 5-14.
- [30] Özcan, L., Şahin, Y. 2007. Determination of Paracetamol Based on Electropolymerized-Molecularly Imprinted Polypyrrole Modified Pencil Graphite Electrode. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 127(2), 362-369.
- [31] Amani-Beni, Z., Nezamzadeh-Ejhieh, A. 2018. NiO Nanoparticles Modified Carbon Paste Electrode as a Novel Sulfasalazine Sensor. *Analytica Chimica Acta*, 1031, 47-59.
- [32] Sandrino, B., Clemente, C. S., Oliveira, T. M. B. F., Ribeiro, F. W. P., Pavinatto F. J., Mazzetto, S. E., Lima-Neto, P., Correia, A. N., Pessoa, C. A., Wohnrath, C. 2013. Amphiphilic Porphyrin-Cardanol Derivatives in Langmuir and Langmuir-Blodgett Films Applied for Sensing. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 425, 68-75.
- [33] Daniel, D., Gutz, I. G. R. 2003. Flow Injection Spectroelectroanalytical Method for The Determination of Promethazine Hydrochloride in Pharmaceutical Preparations. *Analytica Chimica Acta*, 494, 215-224.
- [34] Ganjali, M. R., Vesimohammadi, B., Riahi, S., Norouzi, P. 2009. Promethazine Potentiometric Membrane Sensor for Promethazine Hydrochloride Pharmaceutical Analysis; Computational Study. *International Journal of Electrochemical Science*, 4, 740-754.